

**A HÓFEHÉR ZEFÍRVIRÁG CITOSZTATIKUS ALKALOIDJA, A
TRANSZ-DIHIDRONARCIKLAZIN, ILLETVE ANALOGONJAI
INTERMEDIERJEINEK SZINTÉZISE METILGALLÁTBÓL,
ILLETVE VANILLINBÓL**

Szakdolgozat

Készítette: Varró Gábor

Témavezető: Dr. Kádas István

Konzulens: Dr. Simon András

Készült a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszékén

**Budapest
2011.**

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Kádas István c. egyetemi docensnek a szakdolgozatom elkészüléséhez nyújtott segítségért, konzulensemnek, Dr. Simon András egyetemi adjunktusnak a spektroszkópai-szerkezetfelderítési munkákban nyújtott segítségéért, valamint Dr. Hegedűs László tudományos főmunkatársnak a katalitikus hidrogénezési feladatokban vállalt munkájáért.

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék	2
2. A dolgozatban használt rövidítések és betűszók jegyzéke	5
3. Bevezetés	7
4. Irodalmi rész	9
4.1. Az Amaryllidaceae alkaloidok	9
4.2. A fenantridon alkaloidok szintézise	11
4.3. A Tanszéki szintézis	14
4.4. A kiinduló vegyületként használt vanillin, valamint a galluszsav és származékai	19
4.5. A miriszticinaldehid, a miriszticin és származékaik és szintetikus átalakításaik	21
4.5.1. A galluszsav két szomszédos hidroxil-csoportjának blokkolása különféle stratégiák alkalmazásával	21
4.5.2. A dioxolán gyűrű létrehozása blokkolás nélkül	24
4.5.3. A miriszticin előfordulása, kinyerése és átalakítása	25
4.5.4. Miriszticinaldehid előállítása vanillinból	27
5. Általános kísérleti rész	29
5.1. Célkitűzés és munkahipotézis	29
5.2. A tervezett intermedierek szintézise galluszsavszármazékokból	29
5.3. A miriszticinaldehid vanillinból kiinduló szintézise	33
5.4. A miriszticinaldehid kétféle előállítási módjának összehasonlítása gazdaságosság szempontjából	36
5.5. A miriszticinaldehid és 7-benziloxi analogonjának továbbalakítása	37
5.5.1. A miriszticinaldehid továbbalakítása a 7-dezoxi- <i>transz</i> -dihidronarciklazin tanszéki totálszintézisnél alkalmazott lépésekkel	37
5.5.2. A miriszticinaldehid 7-benziloxi analogonjának továbbalakítása a 7-dezoxi- <i>transz</i> -dihidronarciklazin tanszéki totálszintézisének alkalmazott lépésekkel	40

5.6. Alternatív út acetecetészter-származékok felhasználásával	43
6. A kísérletek részletes leírása	46
6.1. A kísérletek során követett általános módszerek	46
6.2. Benziloxi intermedierek előállítása	46
6.2.1. Metil 2-etoxi-7-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (84)	46
6.2.2. Metil 2-etoxi-7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (85)	47
6.2.3. Metil 3,4-dihidroxi-5-benziloxibenzoát (87)	48
6.2.4. Metil 7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (73)	49
6.2.5. (7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-il)metanol (74)	50
6.2.6. 7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehyd (75)	51
6.3. Metoxi intermedierek előállítása metilgallátból	52
6.3.1. Metil 2-etoxi-7-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (84)	52
6.3.2. Metil 2-etoxi-7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (86)	52
6.3.3. Metil 3,4-dihidroxi-5-metoxibenzoát (69)	53
6.3.4. Metil 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (70)	54
6.3.5. (7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)metanol (71)	54
6.3.6. 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehyd (64)	55
6.4. A metoxi intermedierek előállítása vanillinból	56
6.4.1. 5-jódvanillin (81)	56
6.4.1. 5-hidroxivanillin (83)	57
6.4.3. 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehyd (64)	57
6.5. A miriszticinaldehyd és származékainak továbbalakítása	58
6.5.1. A megfelelő benzilidénacetonek előállítása	58
6.5.1.1. 4-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)but-3-en-2-on (88)	58
6.5.1.2. 4-(7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-il)but-3-en-2-on (96)	59
6.5.2. A megfelelő nitropentanonek előállítása	60
6.5.2.1. 4-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (90)	60
6.5.2.2. 4-(7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (98)	62
6.5.3. 3-hidroxi-5-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)	

-4-nitrociklohexanon (91)	63
6.5.4. 3-hidroxi-5-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)	
-4-nitrociklohexanon etilénacetáljának (92) előállítása	64
6.5.4. 4-amino-5-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-ciklohexan-3-ol-on	
etilénacetáljának (93) előállítása	65
6.5.5. 3-hidroxi-4-metoxikarbonilamino-5-	
(3,4-metiléndioxi-5-metoxifenil)-ciklohexanon etilén ketál előállítása (94)	66
6.6. Alternatív módszer a megfelelő nitropentanonok előállítására	67
6.6.1. A megfelelő ω -nitroszirolok előállítása	67
6.6.1.1. 4-metoxi-6[(<i>E</i>)-2-nitroetenil]-1,3-benzodioxol (109)	67
6.6.1.2. 4-benziloxi-6[(<i>E</i>)-2-nitroetenil]-1,3-benzodioxol (110)	68
6.6.2. Metil-acetoacetát Michael-addíciója a megfelelő ω -nitrosztirolokra	68
6.6.2.1. Metil 2-acetil-3-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrobutirát (111)	68
6.6.2.2. Metil 2-acetil-3-(7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrobutirát (112)	69
7. Összefoglalás	71
7.1. Előadások a szakdolgozat témaköréből	74
8. Szakdolgozatomhoz felhasznált irodalmak jegyzéke	75

2. A dolgozatban használt rövidítések és betűszók jegyzéke

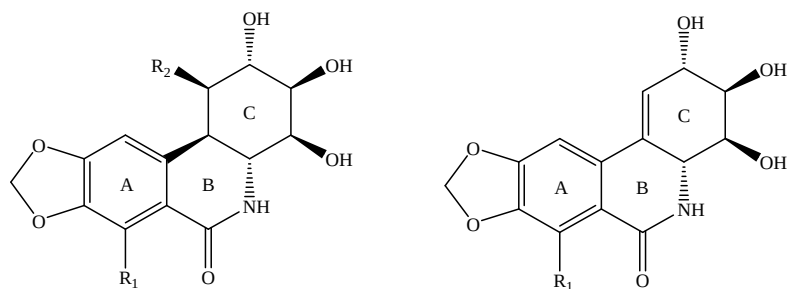
AcOH	-	Ecetsav (jégecet)
DMF	-	Dimetilformamid
THF	-	Tetrahidrofurán
DMSO	-	Dimetilszulfoxid
NaOMe	-	Nátrium-metilát (nátrium-metoxid)
IC	-	Inhibitory concentration
GI	-	Growth inhibition
PTSA	-	<i>p</i> -toluolszulfonsav
NaBH ₄	-	Nátrium-bórhidrid
Ar-	-	Aril-
Ac-	-	Acetil-
Me-	-	Metil-
Bn-	-	Benzil-
Et-	-	Etil-
Py	-	Piridin
Ts	-	<i>p</i> -toluolszulfonil
PPA	-	Polifoszforsav
MCPBA	-	<i>m</i> -klór-perbenzoesav
Et ₃ N	-	Trietilamin
RT	-	Room temperature (szobahőmérséklet)
DEAD	-	Dietil-azodikarboxilát

LiAlH ₄	-	Lítium-alumínium-hidid
HPLC	-	High Performance Liquid Chromatography (Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia)
NMR	-	Nuclear Magnetic Resonance (Mágneses magrezonancia)
PCC	-	Piridínium-klórkromát
NMO	-	4-metilmorfolin <i>N</i> -oxid
AIBN	-	Azobiszizobutironitril
DMAP	-	4-dimetilaminopiridin
DPPA	-	Difenilfoszforil-azid
SQ-6	-	Selcat Q-6 katalizátor

3. Bevezetés

Az amarilliszfélék számos fajának gyógyító hatása ősidők óta ismert. Az ókori Görögországban Hippokratész nagyszámú betegség kezelésére ajánlotta már a Kr.e. IV. században a növény család több tagjának főzetét, közöttük a már akkor ismert rákbetegség gyógyítására. Azóta egyre többen felismerték, hogy az amarilliszfélék legfontosabb hatóanyagai, az ún. Amaryllidaceae alkaloidok számos képviselője citosztatikus hatással rendelkezik.

Külön kiemelendő, hogy az alkaloid családnak van egy kisebb alcsoportja: a fenantridon alkaloidok csoportja, amelynek tagjai laktám szerkezetük következtében nem bázikus, hanem semleges, vagy gyengén savas karakterűek, és gyakorlatilag valamennyi képviselőjük jelentős mértékben citosztatikus hatású. Közülük is kiemelkedik 5 alkaloid, amelyek antineoplasztikus hatása a legerősebb: a pankratisztatin (1), a narciklazin (2), a *transz*-dihidro-narciklazin(3), a 7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazin (4) és a likoricidin (5).



1 R₁=OH, R₂=OH pankratisztatin

3 R₁=H, R₂=H *transz*-dihidro-narciklazin

4 R₁=OH, R₂=H 7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazin

2 R₁=OH narciklazin

5 R₁=H likoricidin

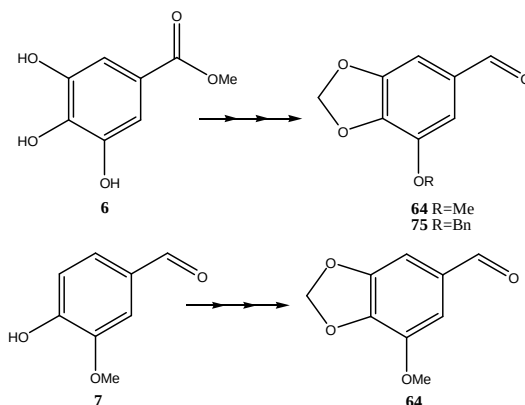
A felsorolt 5 fenantridon alkaloid több ráktípus ellen is igen hatékony, így az Ehrlich-szarkóma, a limfocitikus leukémia, a tüdő-, hasnyálmirigy-, emlő-, vastagbél-, prosztatata- és petefészekrák ellen [1-5]. Az irodalom tanúsága szerint az utóbbi két évtizedben világszerte több totálszintézist is kidolgoztak a felsorolt 5 alkaloid előállítására, közülük 4 egy új totálszintézisét a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén [6-7,12].

Ugyanakkor szintén az irodalom áttekintése alapján megállapítható, hogy igen kevés figyelem fordult a felsorolt alkaloidok közül a legjobb hatású *transz*-dihidro-narciklazin (3) szintézisére, meglepő módon csak Cho és munkatársai írták le a racém 3 totálszintézisét [8]. Meg kell említeni, hogy néhány szerző megvalósította 2 Pd/C katalizátorral történő hidrogénezését: így Mondon és Krohn [9], továbbá McNulty [10], Pettit [11] és munkatársaik azonban a hidrogénezés során megfelelő sztereoizomert csak igen kis termeléssel (26%) tudták izolálni. Ezért a Tanszéken célul tűzték ki 3 és analogonjai

totálszintézisét. A totálszintézis kiinduló vegyületének a viszonylag olcsó, és nagyobb mennyiségben is hozzáférhető galluszsav-metilésztert (**6**), és a vanillint (**7**) találták alkalmasnak.

A totálszintézis célvegyülete, a *transz*-dihidro-narciklazin (**3**) az amarilliszfélék családján belül a zefírvirágfélék-*(Zephyranthes)* nemzetséghez tartozó, Argentína szubtrópusi és trópusi vidékein őshonos, de azóta már a többi földrész trópusi és szubtrópusi éghajlatú területein is elterjedt hófehér zefírvirág (*Zephyranthes candida*) alkaloidja, amelyet Pettit és munkatársai írtak le először. [11]

Hallgatóként bekapcsolódva a tanszéki kutatómunkába, szakdolgozat-témaként metilgallátból (**6**), valamint vanillinból (**7**) kiindulva egyszerű, jól méretnövelhető lépések alkalmazásával **3** és analogonjai intermedierjeinek szintézisét kaptam feladatul. Mindkét kiinduló vegyületből előállítható a szintézis fő kulcsintermedierje, a 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehid (miriszticinaldehid (**64**)). Feladatul kaptam a két szintézisút összehasonlítását méretnövelhetőség és gazdaságosság szempontjából. A tervezett szintézis további fontos kulcsintermedierje, a 7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehid (**75**) viszont csak metil-gallátból (**6**) szintetizálható: további feladatomban ennek előállítása volt.



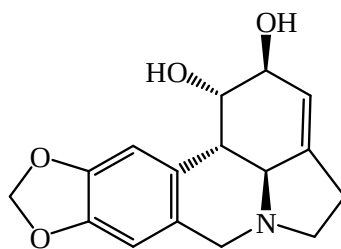
A megfelelő aldehidek előállítása után a szintézis kezdő lépéseinek megvalósítását terveztük addig az intermedierig eljutva, ameddig a félév során ez sikerül. Ily módon új, az irodalomban eddig nem leírt vegyületek készíthetők el, amelyek szerkezete IR és NMR spektroszkópiával igazolható. A munkát sikeres felvételi vizsgám esetén tudományos diákköri munkaként, valamint MSc diplomamunka témaként szeretném folytatni.

4. Irodalmi rész

4.1. Az Amaryllidaceae alkaloidok

Az Amarilliszfélék családjához tartozó növények valamennyi képviselője élő növény, többségüket hagymás szaporítással dísznövényként termesztik, több fajukból illóolajat is nyernek. A család mintegy 60 nemzetséget és több, mint 800 fajt tartalmaz, amelyek az egész világon elterjedtek. A növénycsalád az ókori görögök óta, elsősorban Hippokratész munkásságát követően az egyik gyógyászati célra leggyakrabban alkalmazott gyógynövénycsalád lett, és az utóbbi időben, különösen a fejlődő országokban számos képviselőjüket különféle betegségek gyógykezelésére használják [13].

A növénycsaládból izolált első alkaloid a likorin (**8**) volt, amelyet a dísznövényként is jól ismert trombitás nárciszból (*Narcissus pseudonarcissus*-ból) izoláltak 1877-ben [13].

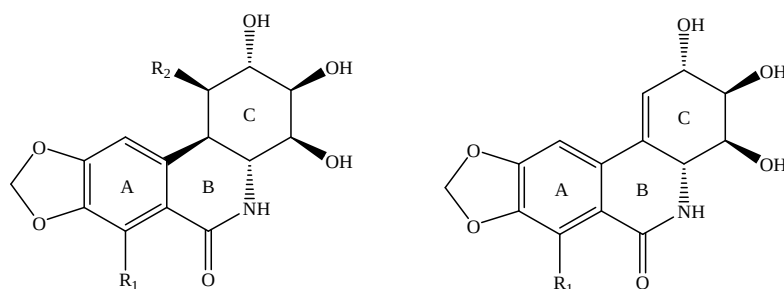


8

A vegyületcsaládban található nagy számú alkaloidot a legjellegzetesebb képviselőik alapján sorolják csoportokba, ilyen többek között a likorin, a galantamin, illetve a laktámvázis fenantridon alkaloidok csoportja.

Szakdolgozatomban terjedelmi okok miatt nincs mód az említett csoportok ismertetésére, a következőkben csak a munkámhoz szorosan kapcsolódó fenantridon alkaloidokat ismertetem.

A fenantridon alkaloidok az amarilliszfélék növénycsaládjának több mint 60 nemzetsége közül csupán 4 nemzetséghez: a *Narcissus*- (nárciszfélék-), a *Lycoris*- (japánliliomfélék-), a *Hymenocallis*- (pókliliomfélék-), és a *Zephyranthes*- (zefírvirágfélék-) tartozó növényekben fordulnak elő.



- | | |
|---|----------------------------------|
| 1 R ₁ =OH, R ₂ =OH pankratisztatin | 2 R ₁ =OH narciklazin |
| 3 R ₁ =H, R ₂ =H transz-dihidro-narciklazin | 5 R ₁ =H likoricidin |
| 4 R ₁ =OH, R ₂ =H 7-dezoxi-transz-dihidro-narciklazin | |

A fenti ábrán látható fenantridon alkaloidokat (1-5) az elmúlt 50 évben fedezték fel. Elsőként a narciklazint (2) izolálták Ceriotti és munkatársai 1967-ben [14] különféle *Narcissus* fajok gumói kivonatának semleges karakterű frakciójából. Szerkezetének pontos megállapításakor derült ki, hogy tőlük függetlenül 2-t Japánban Okamoto és munkatársai is izolálták a *Lycoris radiata* gumójából [15].

Utóbbi kutatók 1968-ban a *Lycoris radiata*-ból a likoricidint(5) is izolálták. A biológiai vizsgálatok során mindkét vegyület általános mitózisgátlónak bizonyult, illetve jelentős mértékben növényi növekedésgátlónak, a japán kutatók elsősorban ilyen célból izolálták és vizsgálták e vegyületeket [16].

Először olasz [14], később más kutatók is [9,17] felfedezték a narciklazin (2) jelentős rákellenes hatását: először az ascites-szarkóma esetében, majd az Ehrlich-karcinómában, később Hela és HEP_H sejtvonalakon bizonyult hatásosnak [18]. A későbbiekben a P-388 limfocitikus leukémiában is hatásosnak találták [19,20].

A következő két fenantridon alkaloidot, a későbbiekben kiemelkedő hatásának bizonyult pankratisztatint (1) Pettit irányításával az Arizonai Egyetem kutatói *Hymenocallis littoralis*-ból, valamint a transz-dihidro-narciclasine-t (3) *Zephyranthes candida*-ból izolálták 1984-ben [21]. A pankratisztatin (1) hatásosnak bizonyult az M-5076 petefészek szarkóma esetén. A 7-dezoxi-transz-dihidronarciklazint (4) szintén Pettit és munkatársai izolálták 1993-ban *Hymenocallis littoralis*-ból [22].

A korai citosztatikus tesztek alapján a pankratisztatin (1) tűnt a legerősebb hatásúnak, ezért világszerte a legnevesebb szintetikus kutatócsoportok nagyszámú totálszintézist dolgoztak ki rá. A későbbi, pontosabb tesztek után a National Cancer Institute a felsorolt alkaloidok hatékonyságának összehasonlíthatóságára megadta az NC 60 humán sejtvonalon in vitro-n mért GI₅₀ értékeket [23] (1. Táblázat). Az adatokból

látható, hogy a felsorolt öt alkaloid alapvetően összemérhető hatású, a szintetikus vegyészek körében a 7-dezoxi és dihidro-vegyületek mégis kevesebb figyelmet kaptak.

vegyület	GI ₅₀ (μM)
1	0,091
2	0,016
3	0,013
4	0,068
5	0,15

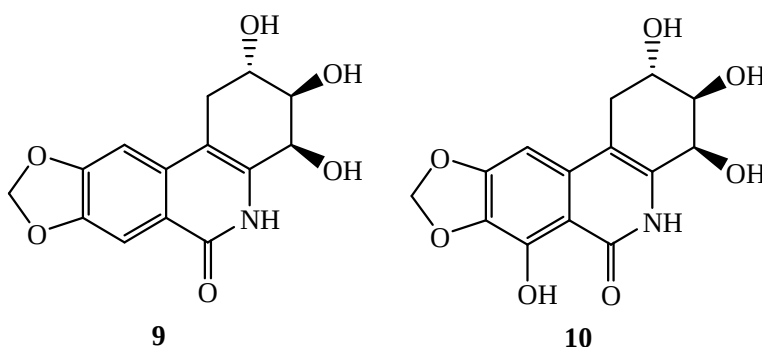
1. Táblázat

A felsorolt öt fenantridon alkaloidon kívül további természetes származékokat is izoláltak, amelyek a szóban forgó vegyületek glikozidjai, illetve hasonló szénhidrát-részeket tartalmazó származékai. Ezen vegyületek azonban kisebb jelentőségűek, mivel rákellenes hatásuk kisebb mértékű, azonban szintén természetes fenantridon alkaloidoknak tekinthetők [4].

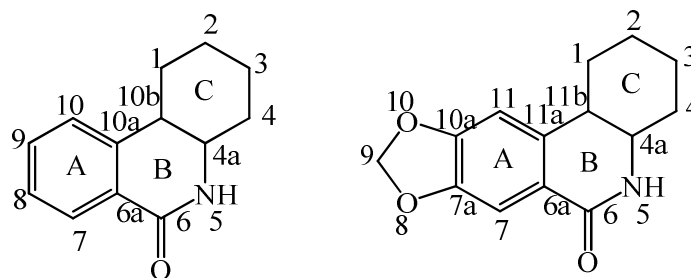
4.2. A fenantridon alkaloidok szintézise

Mivel növényi forrásból az igen kis koncentrációban előforduló alkaloidokat már biológiai vizsgálatok céljára sem sikerült elegendő mennyiségben izolálni, viszonylag korán felmerült e vegyületek teljes szintézissel történő előállításának igénye.

Legkorábban 1975-ben Mondon és Krohn, a Kiel-i Egyetem kutatói próbálkoztak **5** és **2** szintézisével, de csak az ún. izo-likoricidint (**9**) és izo-narciklazint (**10**) sikerült előállítaniuk [9,17].



A következő ábrákon a fenantridon alkaloidok irodalomban használatos számozását mutatom be, amelyet a dolgozatomban további részében alkalmazni fogok:

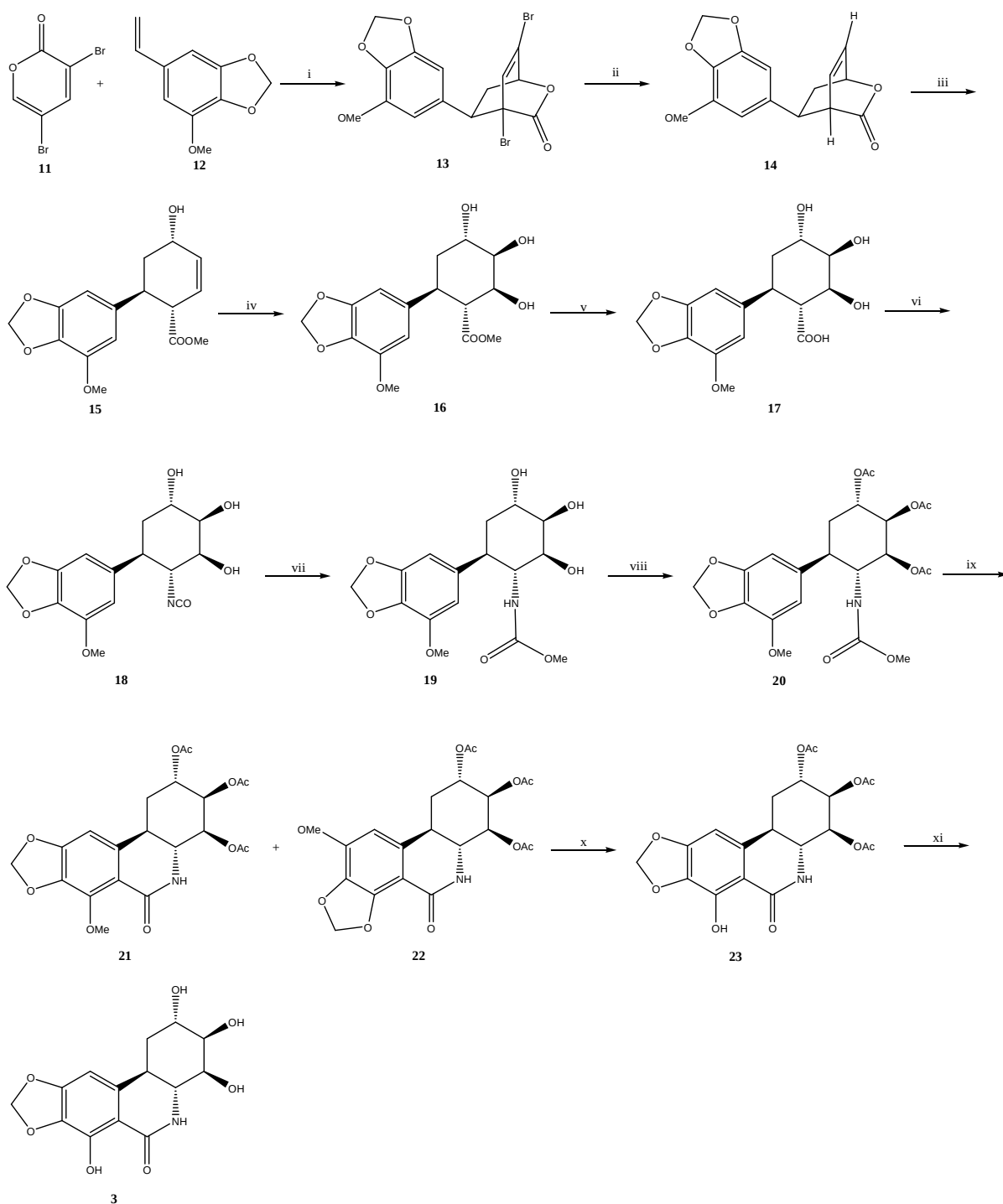


A fenantridon alkaloidok előállítási stratégiáit A, B és C gyűrűik kialakításának sorrendje alapján csoportosíthatjuk. A következőkben bemutatom ezt a csoportosítást, de magukat a szintéziseket terjedelmi okokból nem ismertetem.

Az 1990-es évekig a leggyakoribb szintézisstratégia a triciklusos rendszer felépítésben az $A \rightarrow C \rightarrow B$ volt, de találhatunk még példákat az $A \rightarrow BC$, valamint a $C \rightarrow A \rightarrow B$ típusú stratégiára is. A 90-es években – a szénhidrátkémia, valamint a sztereoselektív reakciók fejlődésével – a $C \rightarrow A \rightarrow B$ típusú szintézisek váltak meghatározóvá. Ekkortól a témakörben megjelent publikációk száma is ugrásszerűen megnőtt. Mára már szép számú közlemény jelent meg a racém likoridicin (**5**).[24], a (+) likoridicin (+**5**) [24-29], a (-) likoridicin (-**5**) [30,31] a (+) narciklazin (+**2**) [30,32] a racém pankratisztatin (**1**) [33], a (+) pankratisztatin (+**1**) [34-39], a (+) 7-dezoxi-pankratisztatin [40], [40-44], a (-) 7-dezoxi-pankratisztatin [45], valamint további racém és optikailag aktív, védett, dihidro-, dezoxi-, illetve ezek kombinációit tartalmazó analogonok [36], [46-50] szintézisére.

Amint arról a bevezetésben már szó volt, a dihidro-*transz*-narciklazin (**3**) totálszintézisére egyedül Cho és munkatársai [8] vállalkoztak a szöuli Hanyang Egyetemen, akik 15 lépésben 11 %-os össztermeléssel a racém alkaloidot tudták szintetizálni. A totálszintézis kiinduló vegyületei azonban nehezen hozzáférhetők, illetve csak kis termeléssel állíthatók elő (**11**, **12**), részben igen költséges módszerekkel.

A következőkben ismertetem Cho és munkatársai totálszintézisét:

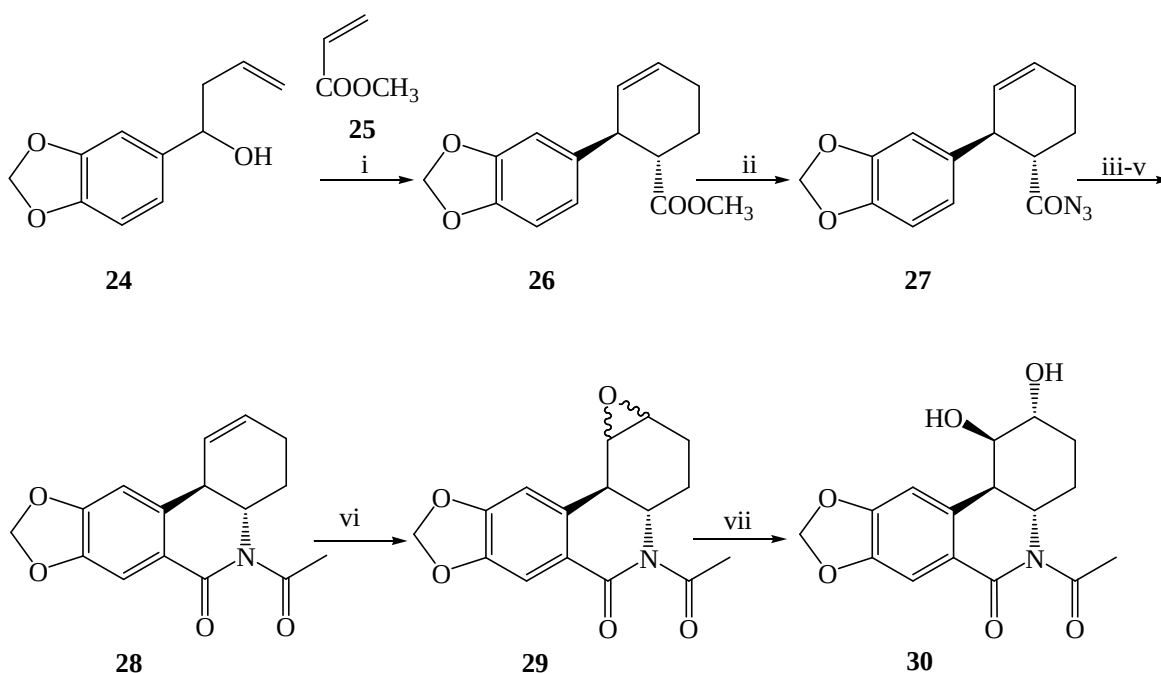


i: toluol, 80°C, 99% (endo/exo 98:2); ii: Bu_3SnH (2,5 eq), AIBN, benzol, reflux, 98%; iii: MeOH, TsOH, 0°C → RT, 12 h, 82%; iv: OsO_4 , NMO, THF, RT, 12 h, 98%; v: LiOH, THF, H_2O , RT, 12 h, 92 %; vi: DPPA, Et_3N , toluol, reflux, 2 h; vii: NaOMe, MeOH, reflux, 0,5 h, 78%; viii: Ac_2O , DMAP, Py, CH_2Cl_2 , RT, 20 perc, 90%; ix: trifluormetánszulfonsav-anhidrid, DMAP, CH_2Cl_2 , 0 → 5°C, 12 h, 81% (**18/19** 3:1); x: BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 → 0°C, 0,5 h, 40%; xi: NaOMe, MeOH, RT, 0,5 h, 99%

4.3. A Tanszéki szintézis

A következőkben az aromás gyűrű 7-es helyzetében szubsztituátlan alkaloidok természetesnél kevesebb hidroxil-csoportot tartalmazó analogonjainak korábban, 1998-ban a Szerves Kémiai Technológiai Tanszéken megvalósított szintéziseit ismertetem. [51,52]

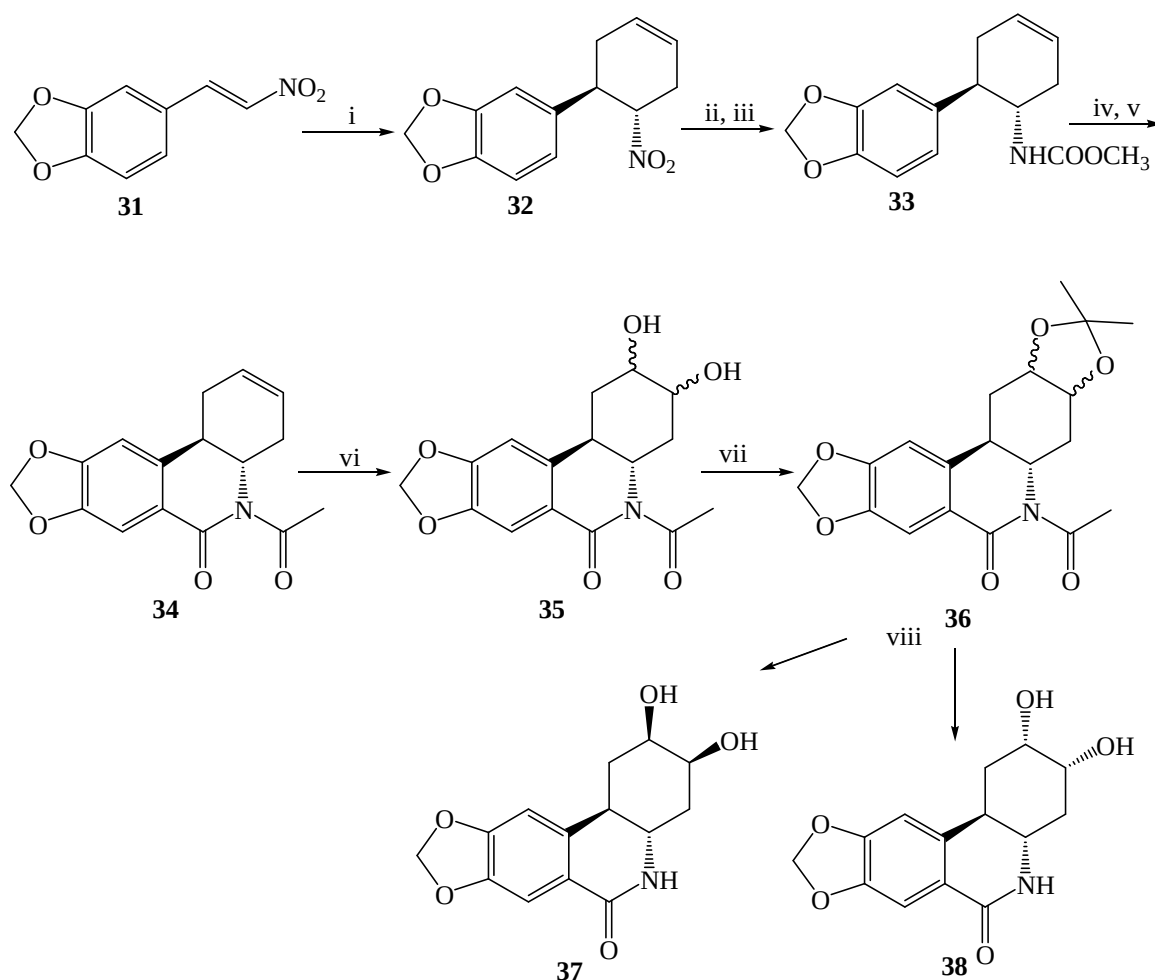
Az egyik szintézis piperonil-butenolból (**24**) indult ki, amely a megfelelő piperonil-butadién prekursorának tekinthető, és amelynek metil-akriláttal (**25**) végzett Diels-Alder reakciója nyomás alatt katalitikus p-toluolszulfonsav jelenlétében **26** ciklohexén-karbonsav-metilésztert eredményezte. **26** észtert savaziddá alakították (**27**), majd azt követően Curtius reakcióban in situ izocianátként bór-trifluorid-éteráttal **28** fenantridonná ciklizálták. A C gyűrűben található kettős kötést m-klór-perbenzoesavval a megfelelő diasztereomer epoxidok elegyévé (**29**) alakították, amelyet vizes/tetrahidrofurános perklórsavval *transz*-diollá (**30**) alakítottak, mely egyetlen termékként volt izolálható a reakcióelegyből.



i: toluol, pTSA, p, Δ ; ii: ClCOOCH_3 , NaN_3 ; iii: Δ , $-\text{N}_2$; iv: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Δ ; v: Ac_2O , Py; vi: MCPBA, CH_2Cl_2 , RT; vii: HClO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, RT.

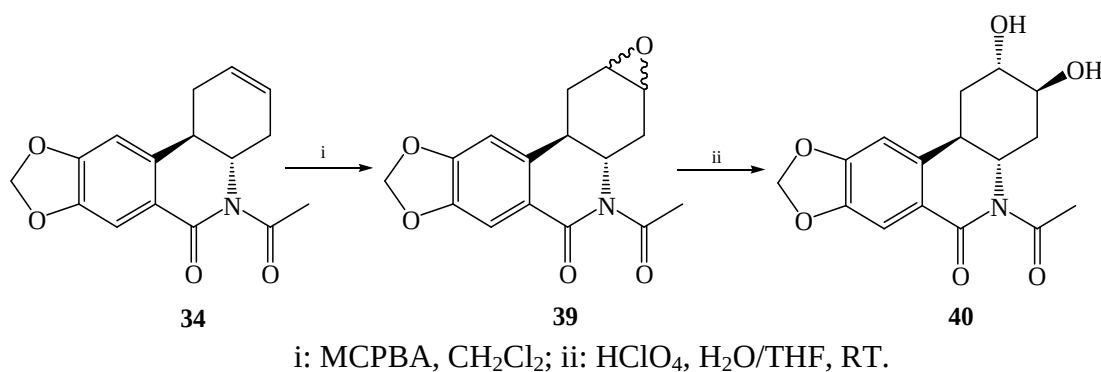
A másik szintézis metiléndioxi-nitrosztírolból (**31**) indult ki, amelyet butadiénnel Diels-Alder reakcióban a megfelelő nitrociklohexén (**32**) származékká alakítottak, a

nitrocsoportot sósavat tartalmazó tercier butanolban cinkkel redukálták, majd a kapott aminovegyületet metil-klórformiáttal **33** uretánná alakították. A B gyűrűt polifoszforsavval zárták be, a kapott laktám nitrogénatomját acetilezték, az így nyert **34** származékot ozmium-tetroxid/*N*-metilmorfolin-*N*-oxid rendszerrel **35** cisz-dihidroxivegyületek elegyév alakították, az izomerelegyet **36** acetondként oszlopkromatográfiásan elválasztották, majd a védőcsoportokat eltávolítva jutottak **37** és **38** dihidroxi-származékokhoz.



i: butadién, toluol, 8-10 atm., 140 °C; ii: Zn/HCl, terc-BuOH; iii: ClCOOCH₃, Et₃N; iv: PPA, Δ; v: Ac₂O, Py, Δ, 54%; vi: OsO₄/NMO, THF-H₂O, 84%; vii: 2,2-dimetoxipropán, PTSA, 91%; viii: oszlopkromatográfiás elválasztás, THF-cc. HCl, 91%.

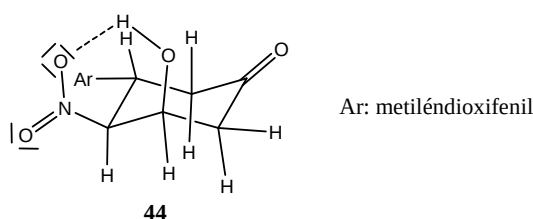
34 acetyl-laktám kettős kötését is epoxidálták **28**-hoz hasonló módon diklórmétánban m-klór-perbenzoesavval **39** diasztereomer epoxidok elegyév, majd vizes tetrahidrofurános perklórsavval reagáltatták, így módon egyetlen terméként **40**-et izolálták.



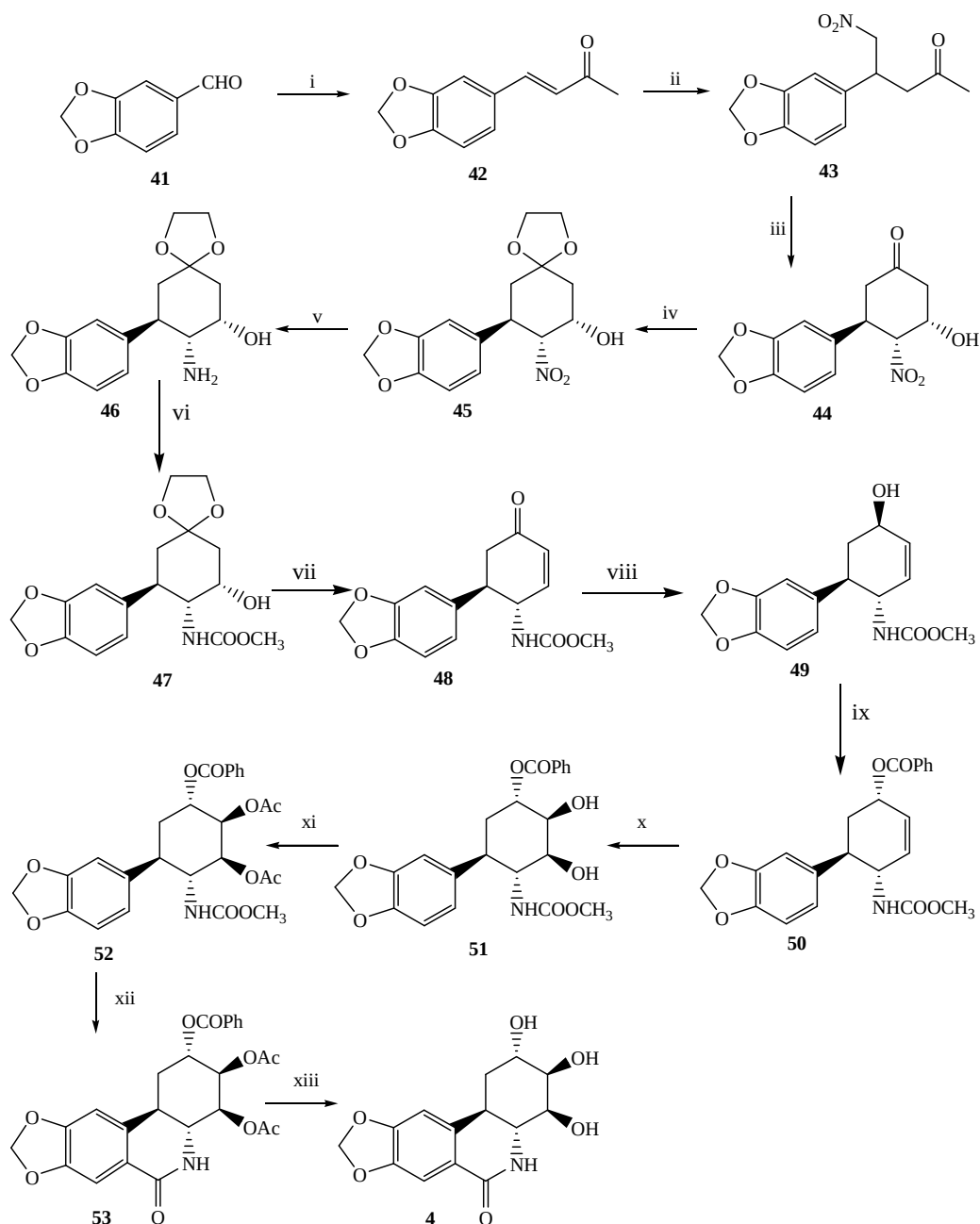
Megemlítendő, hogy 2001-ben McNulty és munkatársai egy kismértékben eltérő szintézisúton szintén előállították **38** dihidroxi-analogont [50].

2009-10-ben szintén a Szerves Kémia és Technológia Tanszéken végezték el a 7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin (**4**) racém, majd az enantioszelektív totálszintézisét. A tanszéki szintézist a következőkben mutatnám be. [6-7]

A szintézis piperonálból(**41**) indul ki és 13 lépésben, 9,4% össztermeléssel jut el a racém végt termékhez, a (±)-7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazinhoz (**4**). A szintézis egyik kulcslépése a Claisen-aldol reakció, amelynél számunkra igen kedvezően a lehetséges ciklizált termékek közül csak az egyik termék képződik (**44**). Ennek az a magyarázata, hogy reakció közben egy kelát szerkezet stabilizálja a felrajzolt izomert, amelyben a hidroxil-csoport axiális, a nitrocsoport pedig ekvatoriális helyzetet foglal el:



A Tanszéken megvalósított szintézis a következő ábrán látható, a képletek minden esetben csak az egyik enantiomert jelölik, azonban miután ez a szintézis racém vegyület előállítását eredményezi, értelemszerűen mindegyik képletnél a másik enantiomer is beleértendő:



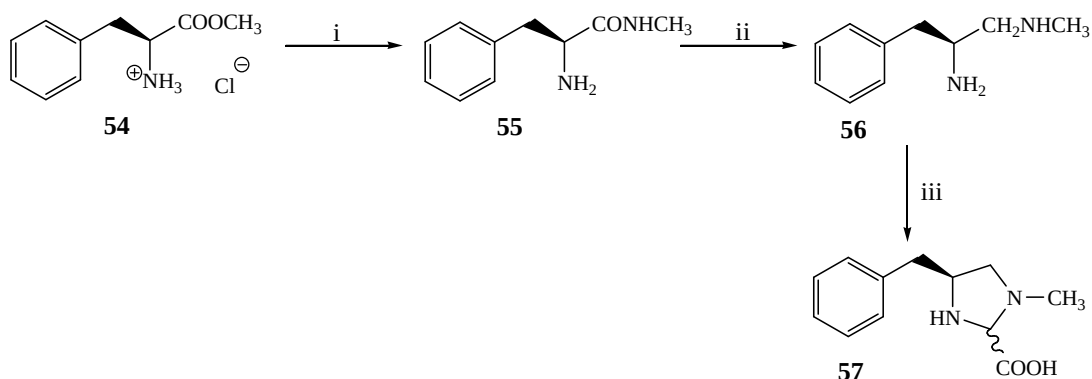
Reagensek és körülmények: i: aceton, NaOH/H₂O, RT, 72%; ii: CH₃NO₂, NaOMe/MeOH, Δ, 53%; iii: NaOMe, absz. éter, etil-formiát, 85%; iv: vízm. oxálsav, etilén-glikol, acetonitril, RT, 89%; v: 10 % Pd/C, MeOH, 12 bar, 60 °C, 7 óra, 92%; (vi) ClCOOCH₃, THF/H₂O (70:30), NaOH, RT (87%); (vii) TsOH, RT (88%); (viii) NaBH₄/CaCl₂ (1:1), MeOH, 0 °C (82%); (ix) DEAD, PPh₃, PhCOOH, THF, 0 °C → RT (73%); (x) OsO₄/NMO, THF/H₂O (85:15), RT (95%); (xi) AcCl, RT (kvant.); (xii) (a) Tf₂O, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, (b) H⁺/H₂O, rt, (c) AcCl, RT (56%); (xiii) 1% NaOH/MeOH, RT (kvant).

Ezután a Tanszéken a 7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin (**4**) enantioszelektív totálszintézisét is kidolgozták.

Legkedvezőbbnek Jørgensen és munkatársai módszerének adaptálását találták, amelynek során, a más célból megvalósított, nitrometán fenilgyűrűn szubsztituátlan

benzilidén-acetonra történő Michael-addícióját Jørgensen és munkatársai imidazolidin-típusú, L-fenilalaninból néhány egyszerű lépésben előállítható enantioszelektív organokatalizátor (**57**) jelenlétében 73 % ee-vel oldották meg [7,53].

A Jørgensen és munkatársai által megvalósított szintézisúton L-fenilalanin-metilészter-hidrokloridból (**54**) kiindulva szintetizálható **57** imidazolidin-karbonsav:



Reagensek és körülmények: i: MeNH₂/EtOH, 94%; ii: LiAlH₄, THF, Δ, 67%; iii: glioxilsav-monohidrát, RT, 78%.

A Tanszéken **4** totálszintéziséhez szükséges piperonilidén-acetonból (**42**) a Jørgensen-féle enantioszelektív organokatalizátorral (**57**) Michael-addícióval előállítható **43** nitropentanon esetén közel 100 %-os ee értéket tudtak elérni. A **43** termékből egykristályt készítve, majd elvégezve a röntgendiffrakciós vizsgálatot, megállapítható volt, hogy S-enantiomer képződött [53].

Felhasználva az enantioszelektív organokatalizátorral előállítható (-)-piperonil-nitropentanont ((-)-**43**), a (±)-7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin ((±)-**4**) totálszintézise során kidolgozott lépéseket és körülményeket alkalmazták az *ent*-7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin (*ent*-**4**) enantioszelektív előállítására is. A reakciólépések során a Michael-addíció útján kialakult sztereocentrum intakt maradt, és a királis HPLC-vizsgálatok alátámasztották, hogy igen jó enantioszelektivitással sikerült a célvegyületet előállítani.

Az irodalom áttanulmányozása alapján kiderült, hogy meglepő módon ezidáig még nem állapították meg a természetben is előforduló (+)-7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin (**4**) abszolút konfigurációját, így előzetesen nem lehetett megjósolni, hogy az enantioszelektíven előállított **43** nitropentanonból a totálszintézis során várhatóan az alkaloid melyik enantiomerje kapható meg az ismertetett szintézisúton. Az NMR-spektroszkópiai vizsgálatok és forgatási értékek alapján azonban egyértelműen

megállapítható volt, hogy a természetben elforduló alkaloid enantiomerpárját ((-)-**4**) sikerült megkapni, amelynek össztermelése piperonilidén-acetonra (**42**) vonatkoztatva 2,7 %.

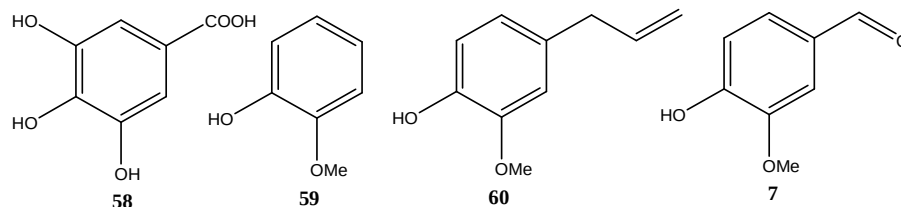
Diákköri, később szakdolgozati munkám során ebbe a kutatásba kapcsolódtam be. Célvegyületeim előállításaihoz kiinduló vegyületekként a galluszsav-metilésztert (**6**) és a vanillint (**7**) használtam fel, amelyek előállítását és tulajdonságait a következő fejezetben részletesen ismertetek.

4.4. A kiinduló vegyületekként használt vanillin (7), valamint a galluszsav (58) és származékai

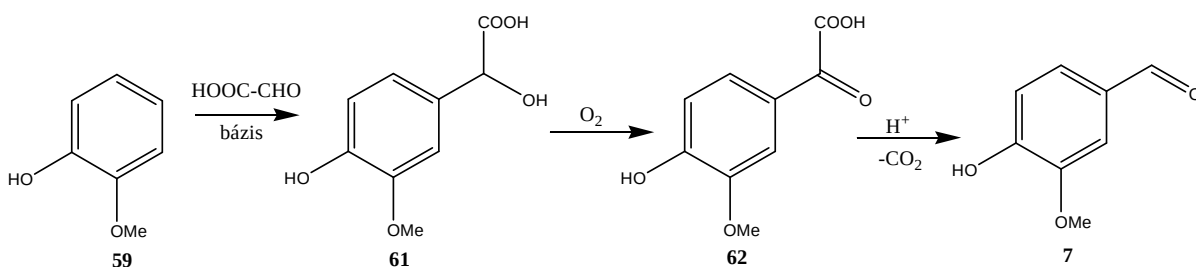
A galluszsav (**58**) a legrégebben ismert növényi savak közé tartozik, amelyet Scheele fedezett fel 1786-ban, tanninoldatok penészedésénél megjelenő termékként [54]. Kötött állapotban a tanninokban fordul elő, amelyek igen elterjedtek a növényvilágban. Sok tannint tartalmaz a tealevél, tölgyfakéreg és a fenyőfakéreg. A tannin a legnagyobb mennyiségben az ún. gubacsokban, a gubacsdarázs szúrása nyomán keletkező növényi daganatokban dúsul fel. A gubacsok kevés szabad galluszsavat (**58**) is tartalmaznak [54]. Iparilag a galluszsavat (**58**) az említett tanninban gazdag gubacsokból állítják elő. Először vizes kivonatot készítenek belőlük, majd penészgombákkal oltják be (pl. *Aspergillus niger*), amelyek tannáz enzimet tartalmaznak, és a tannint galluszsavra és szőlőcukorra bontják, utóbbit pedig a penészgombák eleméztik. A tannin fermentáció helyett híg ásványi savval vagy mésztejjel is hidrolizálható. Galluszsav (**58**) gyártására leginkább a kínai gubacs és az ún. aleppogubacs alkalmas, amely nevét onnan nyerte, hogy kereskedelmének központja a középkor óta a szíriai Aleppo városa volt. Az ipari termékként előállított galluszsav 1 molekula kristályvizet tartalmaz, vízben mérsékelten, szerves oldószerekben közepesen oldódik, kristályvizét 100 °C-on elveszíti. Mind a vízmentes, mind a kristályvizet tartalmazó galluszsav viszonylag olcsón hozzáférhető alapanyag, viszont a vízmentes galluszsav valamivel drágább. A galluszsavat használják tinták, színezékek, pácok készítésére, továbbá bázikus bizmutsóját antiszeptikumént. Ezenkívül fontos szintetikus alapanyag a szerves vegyiparban és gyógyszeriparban [54].

A vanillin (**7**), vagyis a 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehid, a vanília növény (*Vanilla planifolia*) illatanyaga, jellegzetes szagú, fehér kristályos vegyület. A növény a hatóanyagot mintegy 2%-ban tartalmazza, de a növényvilág számos más képviselőiből is izolálható. Példának említhetők orchideafajok, burgonyafajok és bizonyos növényi

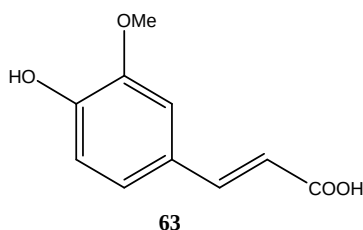
gyanták. Első izolálása Gobley [55] nevéhez köthető, aki 1858-ban vanília-extraktumból vonta ki a hatóanyagot. Szerkezetét Thiemann és Haarmann azonosította 1874-ben [56]. Első kémiai szintézisét 1876-ban Reimer és Thiemann valósította meg guajakolból (**59**), később, a század végére már eugenolból (**60**) állítottak elő vanillint.



A XX. század első felére a vanillin olcsón, nagy mennyiségben hozzáférhető alapanyaggá vált. Ezt a papíripar nagymértékű fejlődésének köszönhetette, ugyanis ebben az időben félszintetikusan ligninből, illetve a szulfit-cellulózgyártás szulfitos anyalúgijából szintetizálták. A század második felében a Rhodia cég az alábbi ábrán bemutatott módon szabadalmaztatta a petrokémiai iparból származó guajakolból (**59**) kiinduló szintézisét, amely hosszú ideig a leggazdaságosabb ipari megoldásnak bizonyult:



2000 óta a fent említett cég már biotechnológiai úton is kidolgozott egy eljárást, amelyben a rizskorpából extrahált ferulasavból (**63**) mikrobiológiai átalakítással nyerte ki, ezzel még olcsóbban és nagyobb mértékben hozzáférhetővé téve a vanillint, amelyet mára a különféle édesipari cikkek ízesítése mellett nagy volumenben használnak sokféle gyógyszer szintézisének kiinduló vegyületeként is.

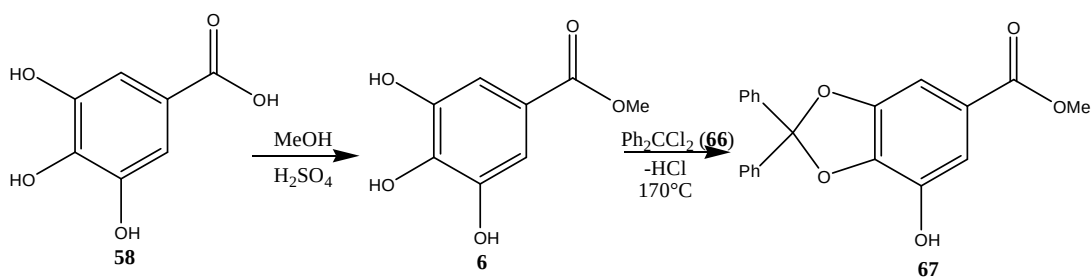


4.5. A miriszticinaldehid (64), a miriszticin (65) és származékaik és szintetikus átalakításaik

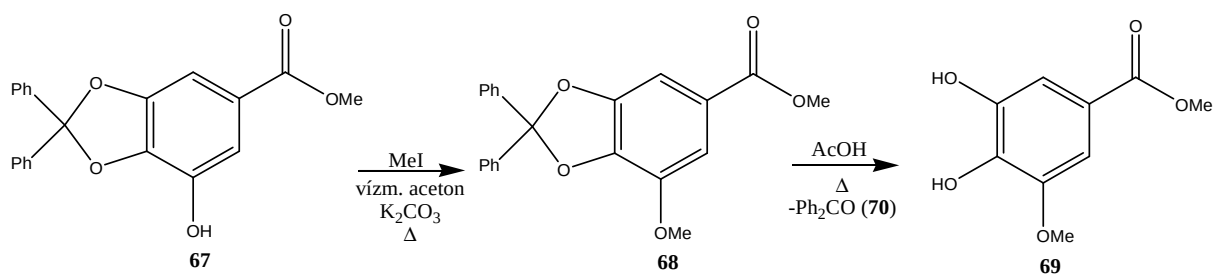
A tanszéken végzett munkám egyik kulcsintermedierje a miriszticinaldehid (64), amelyet vanillinból (7) és metilgallátból (6) is előállítottam. Ebben a fejezetben összefoglalom a miriszticinaldehid irodalomban szereplő előállítási módjait, valamint ismeretem az irodalomban közölt, miriszticinből (65), mint természetes alapanyagból kiinduló szintézisét.

4.5.1. A galluszsav (58) két szomszédos hidroxil-csoportjának blokkolása különféle stratégiák alkalmazásával

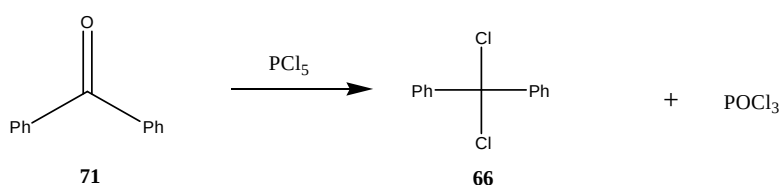
A galluszsavból (58) kiindulva metilészterén (6) keresztül előállítható a miriszticinaldehid (64). A galluszsav 3 hidroxil csoportja közül azonban kettőt le kell védeni. Az irodalomban számos példát találunk a galluszsav két szomszédos hidroxil-csoportjának blokkolására. Ilyen blokkolási lehetőség például egy szelektív „kétfogú” reagenssel pl. a difenil-diklórmétánnal (66) történő protekció [57]. Gyakorlatilag melegítéssel megtörténik a védőcsoport felvitele [58,59], sósav gáz fejlődése mellett rövid idő alatt jó termeléssel (85-90%) és tiszta terméket eredményez szemben a piridines melegítéssel, amelynél a termék (67) tisztításra szorul [60].



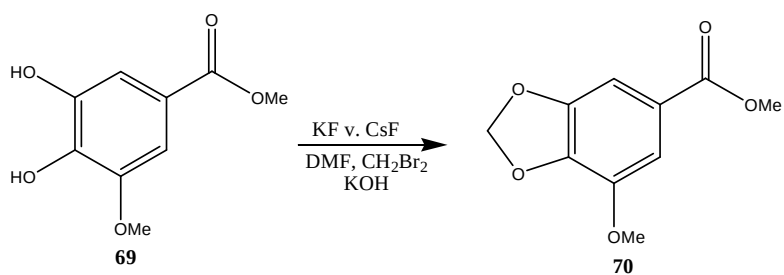
A védett észter aztán magányos hidroxil csoportján metilezhető [59], majd a védőcsoport enyhe körülmények között jégetben melegítve eltávolítható (69):



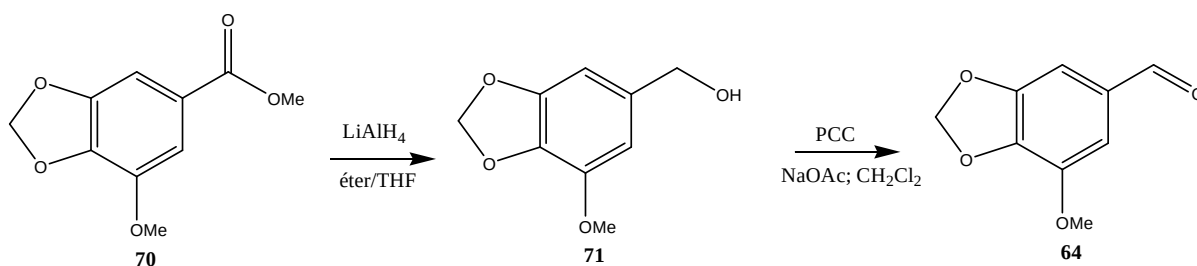
A „kétfogú” védőreagens benzofenonból (**71**) előállítható a következő reakció szerint [57]:



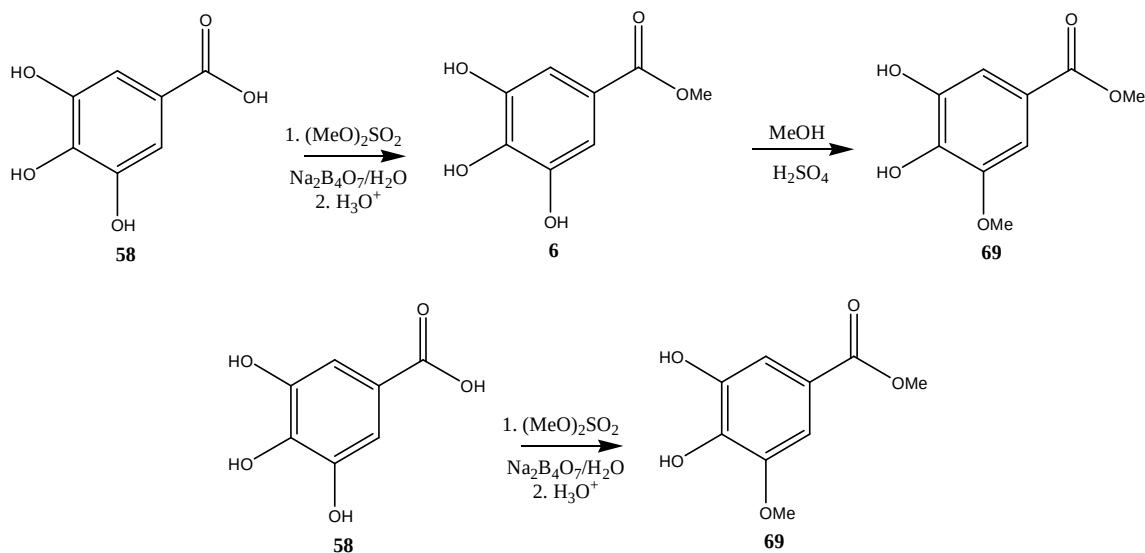
A dihidroxi-észter (**69**) jó termeléssel alakítható a megfelelő metiléndioxi-észterre (**70**) metilénbromiddal vízmentes dimetil-formamidban, vízmentes káliumfluorid [61] vagy cézium-fluorid jelenlétében [62]



Ezek után a megfelelő aldehiddé alakítják az ismert úton, azaz először lítium-alumínium-hidriddel benzilalkohollá (**71**) [61] majd piridínium-klórkromáttal (PCC) visszaoxidálható miriszticinaldehiddé (**64**) [63].



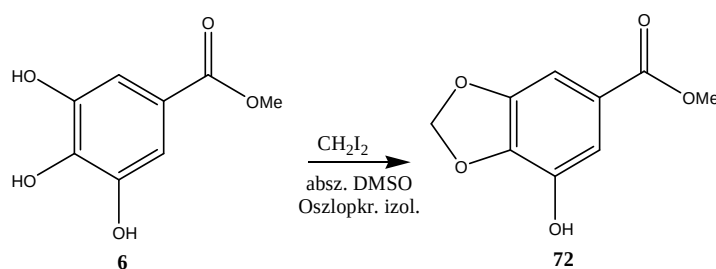
Japán [64], indiai [65] és skandináv [66] kutatók vizsgálták a két hidroxil-csoport blokkolását bórx vagy alkáliborátot kellő mennyiségben alkalmazva, és így a galluszsav (58) sőt a metilgallát (6) fenolos hidroxilcsoportjainak olyan mértékű blokkolása lehetséges, hogy csak a karboxil csoporthoz képest meta-helyzetben lévő hidroxil csoport alkileződik (69), tehát így egy kitűnő szelektív módszer valósítható meg. A feltételezett kelát és komplex nem preparálható és pontos azonosításával is adósak maradtak a szerzők, mindenesetre a képződött termék minőségi vizsgálata alátámasztja a feltevéseket. A módszer galluszsav (58) esetén hatékonyabb, mint az észter (6) esetében amit a fenti szerzők [65;66] csak a dimetil-szulfátos fenoléter képzésre írtak le:



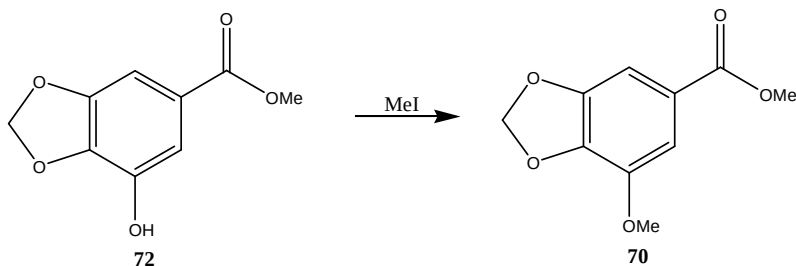
A módszer előnye a többlépéses difenil-diklórmétános blokkoláshoz képest, hogy olcsóbb és kevésbé veszélyes, és a kapott észterből az előző módszerben leírtakkal azonos úton nyerhető a miriszticinaldehid (64).

4.5.2. A dioxolán gyűrű létrehozása blokkolás nélkül

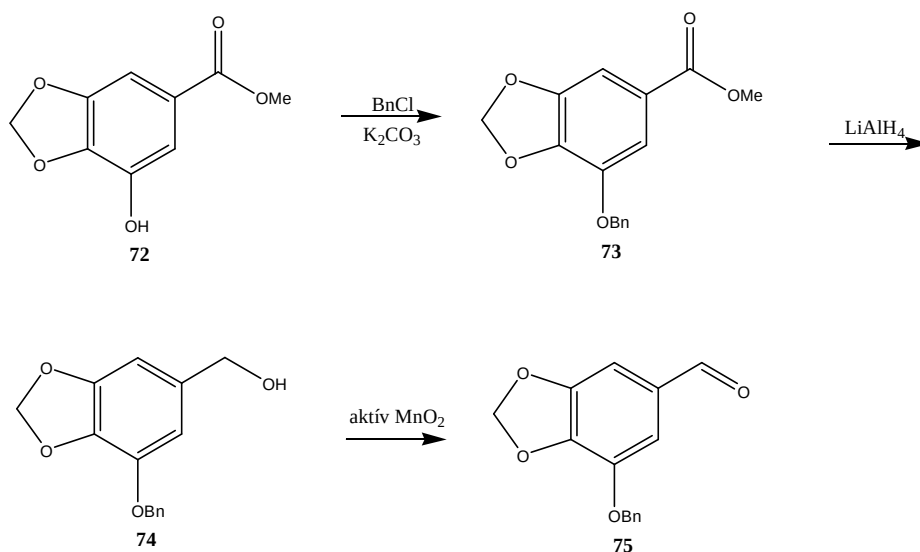
Az irodalomban megjelent egy blokkolás nélküli út is, amikor közvetlenül jutunk a 3-hidroxi-4,5-metiléndioxi-észterhez (72), amely ugyan gyengébb termeléssel, de direkt úton megy végbe metilénjodid, vízmentes kálium-karbonát és absz. dimetilszulfidos közeg alkalmazásával, viszont a termék izolálását csak oszlopkromatográfiával lehet megvalósítani [67]. A termék O-alkilezése után az előzőekben leírt módon jutunk a miriszticinaldehidhez (64).



A termék (72) szabad hidroxil-csoportja jó termeléssel alkilezhető:



Az alkilezés benzil-bromiddal is elvégezhető, így a megfelelő benziloxi-származékhoz (73) juthatunk, amely lítium-alumínium-hidriddel az analóg benzilalkohollá (74) redukálható, majd aktív mangán-oxiddal benziloxipiperonállá (75) oxidálható [68]:



4.5.3. A miriszticin (65) előfordulása, kinyerése és átalakítása

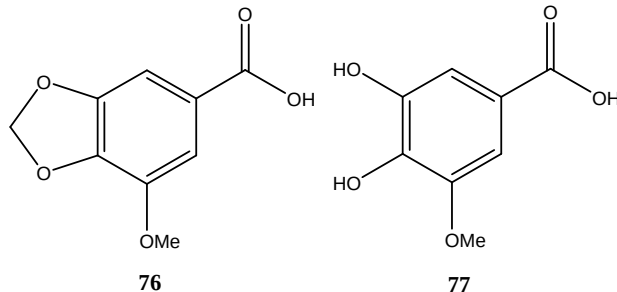
A miriszticin (65) kinyerése többféle növényből is megtörténhet, ezek közül a legjelentősebb a szerecsendióból történő kivonás, emellett a növényvilág több képviselője is megemlíthető, például magyar kutatók vizsgáltak különböző növényi gyökereket és az azokból kapott kivonatokat GC vizsgálatnak vetették alá. A vizsgálataik során találkoztak a skóciai lestyánnal (*Ligustocum scoticum*) melynek gyökérolaja 27,2 % dillapiol mellett 67,5 % miriszticint (65) is tartalmaz. A miriszticint (65) tömegspektrummal a jellegzetes $M^+(192)$ fragmentje alapján azonosították. Mivel a skóciai lestyán és petrezselyem illóolajok összetétele csak kevéssé tér el ezért várható, hogy farmakológiai aktivitásuk is hasonló lesz. Ismert, hogy a miriszticin (65) vizelethajtó, szélhajtó és méhösszehúzó hatással rendelkezik. A petrezselyemfélék pedig enyhítik az allergiás panaszokat, szem és bőr borogatására alkalmasak illetve a petrezselyem levele segíti az emésztést és kellemes szájillatot ad, amit már a rómaiak is felfedeztek. Az előbbieken említett növényi olajokat a Finnországban termesztett *Ligustocum scoticum* gyökeréből vonták ki Clevengeres vízgőzdesztillációs módszerrel. A mintákat felaprítva, két lépésben, 90-120 perces forralási idővel desztillálták úgy, hogy a Clevenger feltét mérőszárában a kohobációs vízre 1 ml hexánt rétegeztek a várhatóan víz fajsúlyánál nehezebb illóolajok elnyelése érdekében. A szerecsendióból kinyerhető illóolaj kivonat ugyancsak jelentős mennyiségű miriszticint (65) tartalmaz. A szerecsendió (*Myristica fragrans*) őshazája valószínűleg a Maluku szigetek, mára azonban jóformán minden nedves trópusi területen elterjedt. Magassága elérheti a 15-18 métert is. Az örökzöld növény neve félrevezető, mert a szerecsendiófa valójában nem diófa, s diója sem igazi dió, hanem mag, ami egy 8-10 cm hosszú sárga, húsos termésben helyezkedik el. Ezt a magot veszi körül a vörös, tagolt magköpeny. A "szerecsendió-virág" szintúgy nem virág, hanem a termés húsától megszabadított, a magról leválasztott magköpeny. A "szerecsendió-virág" (vagy más néven "macis") és a szerecsendió a XVI. század óta kedvelt fűszer Európában, nem csupán sajátos íze, de bódító, izgató hatása miatt is. Afrodisztikus jellegét elsősorban a magban található illóolajnak tulajdonítják, hírnevét szerte Ázsiában és Európában ezeknek a mámort és nemi izgalmat keltő anyagoknak köszönheti. Illóolajainak fő alkotórésze, a miriszticin (65), ami az MDMA (3-metoxi-4,5-metiléndioxiamfetamin) néven ismert pszichotróp hatású hatóanyag kiinduló vegyülete is egyben.

Amint ezt korábban már említettem, a kereskedelmi forgalomban kapható szerecsendió miriszticin (65) tartalma rendkívül kicsi, ugyanis klinikai vizsgálatok

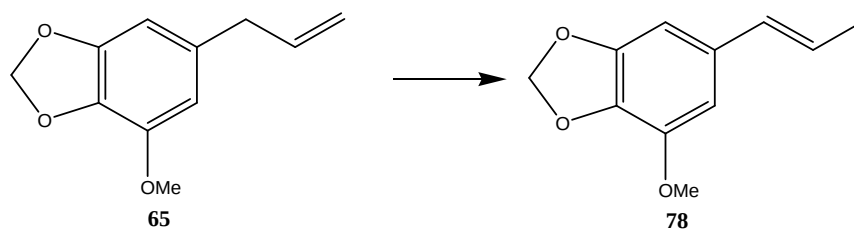
kimutatták az emberi szervezetre kifejtett egészségkárosító hatását (hallucinogén, ill. mérgező). Miután kiderült és igazolást nyert a miriszticin (65) emberre veszélyes hatása, a fűszernövényekből megkezdték szisztematikus kivonását, illetve csekély, vagy miriszticint egyáltalán nem tartalmazó változatok kinemesítését [69;70].

Miriszticint (65) tartalmaz még az előbbieken ismertetett növények mellett az ún. francia petrezselyemolaj, illetve a szerecsendióból elkészíthető „szerecsendió-olaj” is [71]. A petrezselyem (*Petroselinum crispum*) kétféle illóolaja közül a petrezselyem levél-olaj nem tartalmaz számottevő mennyiségben miriszticint, viszont fajtától függően a petrezselyem mag-olaj jelentősebb miriszticin tartalommal (1-5%) rendelkezhet [72]. Privett és munkatársai részletesen beszámolnak a petrezselyem mag-olaj típusairól, a miriszticin-tartalom változásairól, az analitikai módszerekről és a kinyerés módozatairól [73]. Borsfajokban (*Piper regnelli* és *Piper solmsianum*) brazil kutatók izolálták a miriszticint. [74;75].

Végül meg kell említeni, hogy a miriszticin néhány rokon származéka, illetve lebontási terméke szintén izolálható természetes forrásból, bár ezeknek az előállítása szempontjából csekély a jelentőségük. Ilyen a miriszticinsav (76) előfordulása [76], továbbá az 5-hidroxi-vanillinsav (77) előfordulása több növényben [77-79].

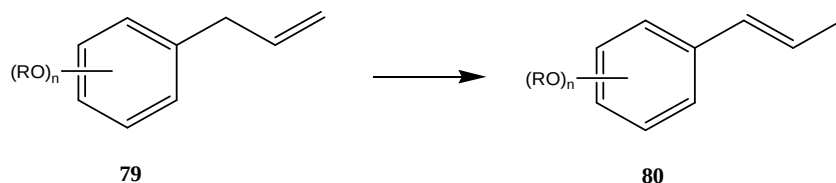


Az fent leírt növényekből való kinyerés során nem közvetlenül miriszticin-aldehidhez (64) jutnak hanem egy származékához, a miriszticinhez (65). A miriszticint első lépésben izomiriszticinné (78) izomerizálják majd az oldalláncot oxidatív hasításnak teszik ki és ezzel a kismértékű kémiai átalakítással jutnak el a miriszticinaldehidhez (64).

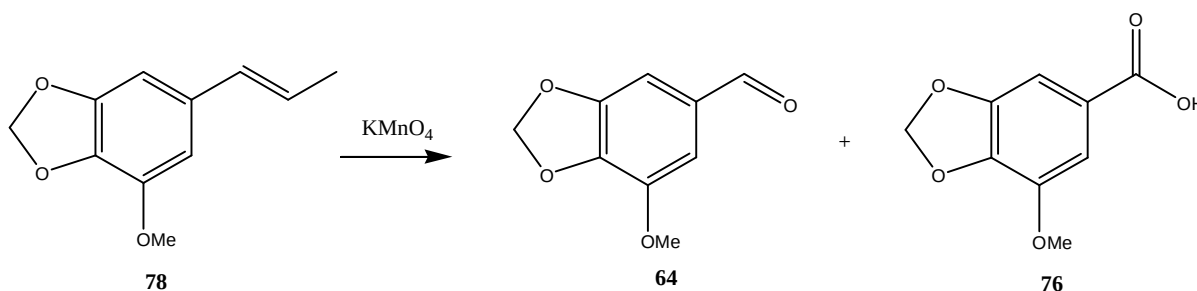


1891-ben Semmler írta le először az izomiriszticin (78) propenil-oldalláncának kálium-permanganátos oxidatív hasítását [71], az izomiriszticint (78) a miriszticin (65) fémnátriumról történő vákuumdesztillációjával (eközben kettős kötés vándorlás megy

végbe) nyerte [80], amely lényegében az Eijkmann-reakció egy változatának tekinthető. Az Eijkmann-reakció allilfenolok és étereik lúg jelenlétében végzett izomerizációja a megfelelő propenil-származékokká [81]:



Thoms [82], illetve Power és Salway [83, 84] a későbbiekben a permanganátos oxidációt továbbfejlesztette:



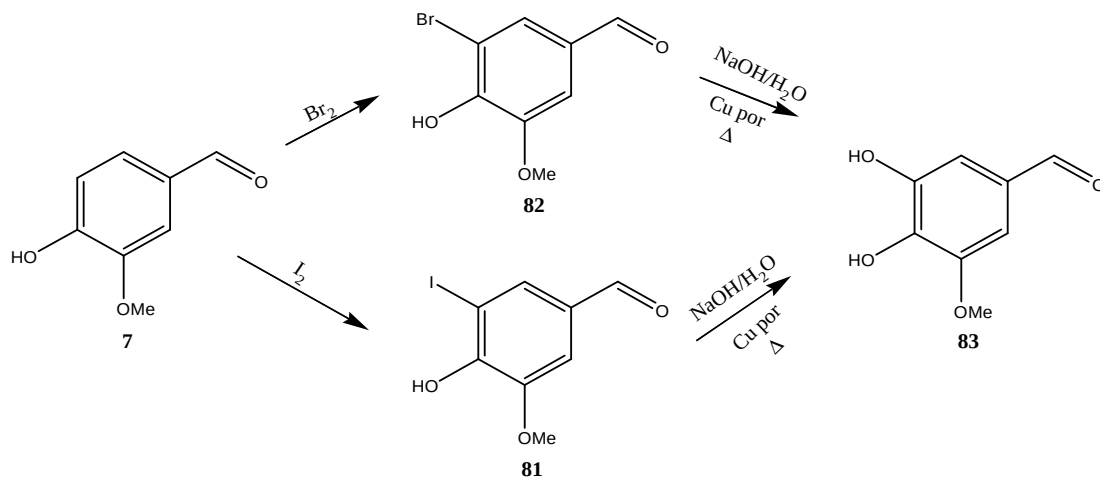
Az oxidáció során mindig képződik miriszticinsav (**76**) is. Később újabb szerzők más oxidációs módszereket is alkalmaztak a propenil-oldallánc hasítására, így Spätli és Gangl [85] kloroformos oldatban ózonizálta az izomiriszticint (**78**), majd Hamlin és Weston [86], később Moltrasio [87] vanádium-pentoxidos illetve peroxidos hasítást alkalmazott.

A felsorolt módszerek hátránya, hogy nem szelektívek és a reakcióelegyből a miriszticin-aldehidet nem egyszerű kinyerni, emellett a módszerek egyike sem éri el az 50%-os kitermelést miriszticinaldehidre vonatkoztatva, izolált miriszticinaldehidre nézve pedig általában a 20%-os nyeredéket nem haladja meg egyik módszer sem. Ennek ellenére tiszta izomiriszticinből indulnak ki, amely természetes forrásból csak igen nagy veszteségek árán kapható meg. Meg kell jegyezni, hogy a természetes forrásból származó miriszticin (**65**), esetleg izomiriszticin (**78**) ára olyan magas (miriszticin: Sigma: 100 mg 185,30 €!), hogy abból semmilyen kémiai előállítási móddal nem éri meg miriszticinaldehidet nyerni, a miriszticinaldehid bármilyen szintetikus előállítása ennél gazdaságosabb.

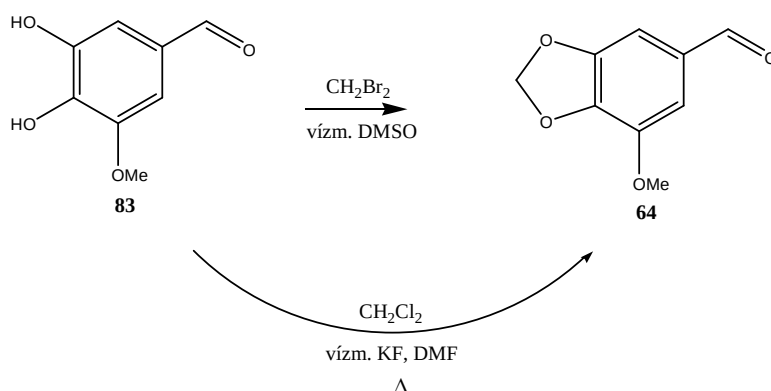
4.5.4. Miriszticinaldehid előállítása vanillinból

Az előállítási módszerek elején ismertetett metilgallátból történő szintetikus előállításnál azóta egy még kedvezőbb módszert sikerült találni, amelyben a

miriszticinaldehidet (**64**) vanillinból (**7**) állítják elő néhány lépésben. A vanillin, bár a galluszsavnál kis mértékben drágább (a tiszta metilgallátnál azonban olcsóbb) alapanyag, kevesebb reakciólépéssel juthatunk el a miriszticinaldehidig (**64**). A módszer kezdő lépése a vanillin jódozása vagy brómozása [88-90], ezt követően az 5-jódvanillin (**81**) vagy az 5-brómvanillin (**82**) lúgos hidrolízise után a metiléndioxi gyűrű kialakításával a céltermékhez juthatunk:



A jód a brómnál jóval mozgékonyabb (ismert a halogének ilyen típusú reakciókban mutatott aktivitása: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$) ezért **81** esetében sokkal könnyebben megy végbe a lúgos hidrolízis, mint a **82**-gyel jelzett molekulánál akár réz-szulfát [91] akár réz por [90] alkalmazása esetén is, e nélkül a bróm eltávolítása csak autoklávban nyomás alatt végezhető [92]. Az 5-hidroxivanillin (**83**) dibrómmetánnal [93,94] vagy diklórmetánnal [95] alakítható miriszticinaldehiddé (**64**):

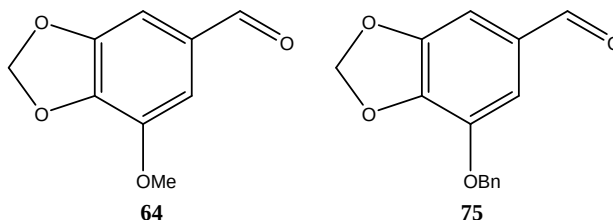


5. Általános kísérleti rész

5.1. Célkitűzés és munkahipotézis

Amint arról már a bevezetésben szó volt, a *transz*-dihidro-narciklazin (**3**) szintézisére ez ideig viszonylag kevés figyelmet fordítottak a kutatók annak ellenére, hogy **3** az irodalmi részben közölt táblázat alapján a bemutatottak közül a legerősebb citosztatikus aktivitással rendelkező alkaloid.

Ezért a tanszéken célul tűzték ki ennek az alkaloidnak, és várhatóan hatásos analogonjainak a teljes szintézisét. Az irodalom áttanulmányozása alapján legkedvezőbb kiindulási vegyületnek a galluszsav metilésztere (**6**), és a vanillin (**7**) bizonyult, amelynek néhány lépéses átalakításával a célvegyületünk szintézisére alkalmas intermedierek: (**64**; **75**) előállíthatók.



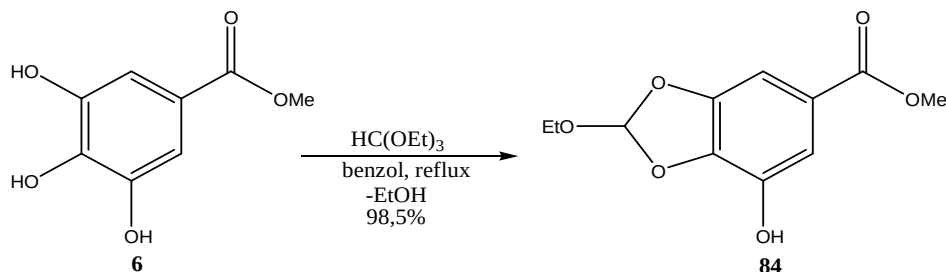
Ezek az intermedierek **3** alkaloid A gyűrűjének szubsztituenseit már tartalmazzák, és meglevő aldehid csoportjuk alkalmassá teszi e vegyületeket a megcélzott alkaloid (**3**) és analogonjai $A \rightarrow AC \rightarrow ABC$ típusú szintézisére. Ez a megközelítés analóg lenne a tanszéken korábban kidolgozott, a 7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazin (**4**) totálszintézisére kimunkált szintézis szekvenciával.

Miután az előállítandó aldehidekből még több, mint 10 lépés elvégzését tervezzük, olyan megbízható, és méretnövelhető előállításmódot kellett kidolgoznom, amely alapja lehet a további szintetikus munkának.

5.2. A tervezett intermedierek szintézise galluszsavszármazékokból

Amint az irodalmi részben erről rövid ismertetést adtam, metilgallátból legelőnyösebb módon trietil-ortoformiátos kapcsolással [96-99] készíthető olyan ciklikus intermedier, a metilgallát 3,4-helyzetű ciklikus ortoészter származéka (**84**), amely jó termeléssel alkilezhető a ciklizált vegyület szabad fenolos hidroxil-csoportján. Az irodalomban található négy módszer közül Tsuboi és munkatársai eljárása [99] bizonyult a legjárhatóbb útnak. Az Okayama Egyetem kutatói az Amberlyst 15 E ioncserélő gyanta

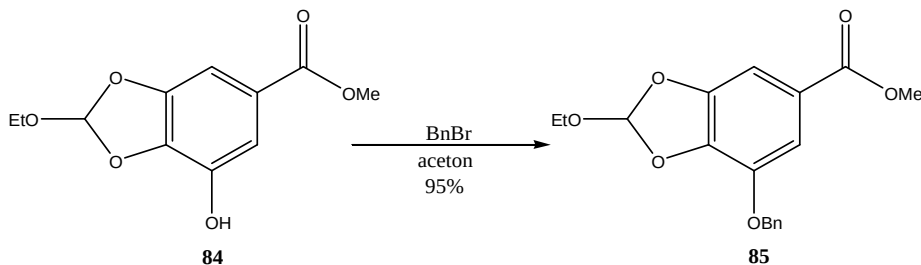
savas formáját alkalmazták katalizátorként, és lassú reakcióban háromszoros ortoészter felesleget használva igen jó, 98,5 %-os termeléssel kapták meg a szükséges ciklikus ortoészter-származékot:

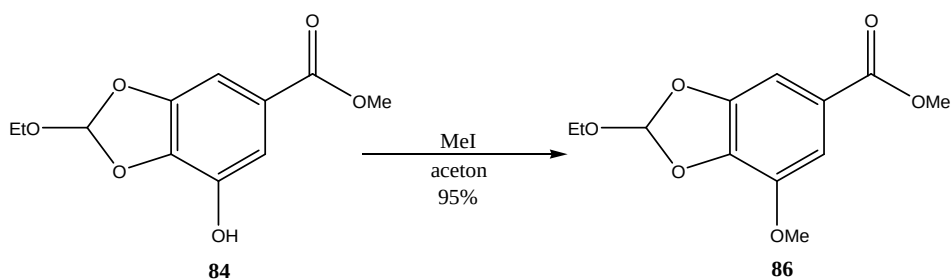


A reakciót néhány apróbb módosítással, elsősorban egy másik ioncserélő gyanta használatával (Amberlyte IR-120), a receptnél megadottnál háromszor nagyobb méretben, és a karcinogén benzol helyett toluolban végeztem el, ily módon 95%-os kitermelést sikerült elérnem, amelyet a reakció többszöri ismétlése során is sikerült tartani.

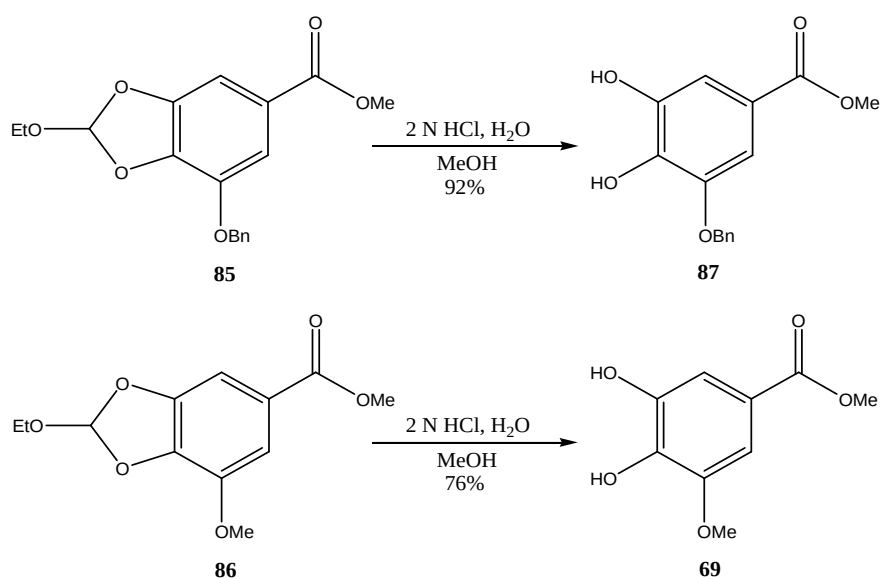
A fent említett kutatók által elvégzett kísérlet második lépése az ortoészterrel védett vegyület szabad hidroxil-csoportjának alkilezése volt. A metilezést és benzilezést módosított reakciókörülmények alkalmazásával végeztem el. Amíg Tsuboi és munkatársai [99] a benzilezést benzil-kloriddal, oldószerként DMF-ban végezték, addig saját kísérleteimhez acetont oldószerként, benzilezésre benzil-bromidot használtam. Miután ez a módszer bevált, a metilezést is acetonban végeztem el.

Szeretném megemlíteni, hogy ezen két alkilezett vegyület fizikai és spektroszkópai tulajdonságait a japán kutatók közleményükben nem adták meg, így e két vegyület nevezett adatairól nem állt rendelkezésre irodalmi adat. A kísérletek részletes leírásában ezeket az adatokat rendre megadtam.



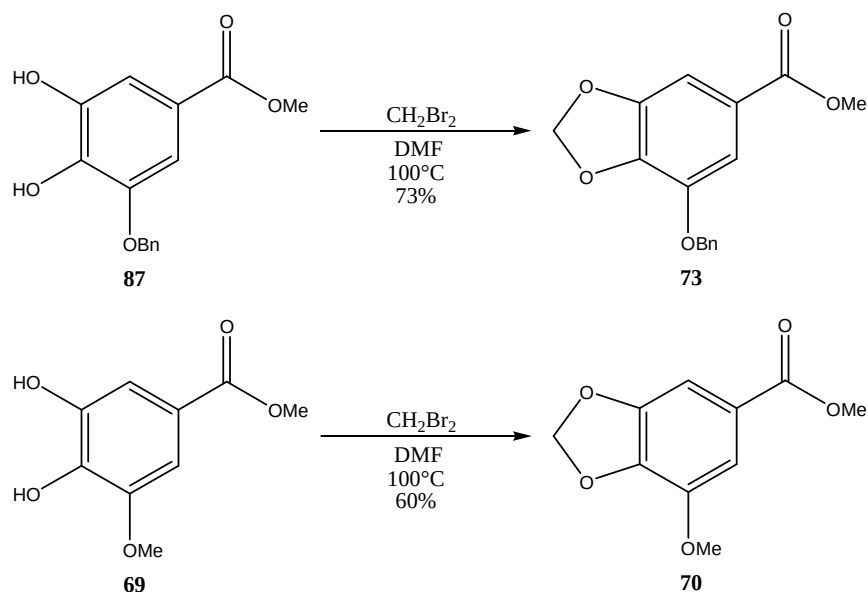


A reakciósorozat harmadik lépése az ortoészter védőcsoport hidrolízise volt. Az Okayama Egyetem kutatói [99] ezt a reakciót mindkét szubsztituált származék esetében 2 N vizes sósav és metanol elegyével végezték. A tanszéken is ezt a módszert követtem, így a benzil származék esetében a kutatók által leírt 100%-os termelést sikerült reprodukálni. Metil származék esetén azonban valószínűleg a termék nagyobb oldhatóságának következtében az irodalomban leírt 99%-os termelést nem sikerült elérni, így módon 76%-os nyeredéket sikerült megvalósítanom. A nem kielégítő termelés javításával a továbbiakban már nem foglalkoztam, mivel a metil-származék előállítására egy új módszert dolgoztunk ki, amelyet a következőkben fogok ismertetni.

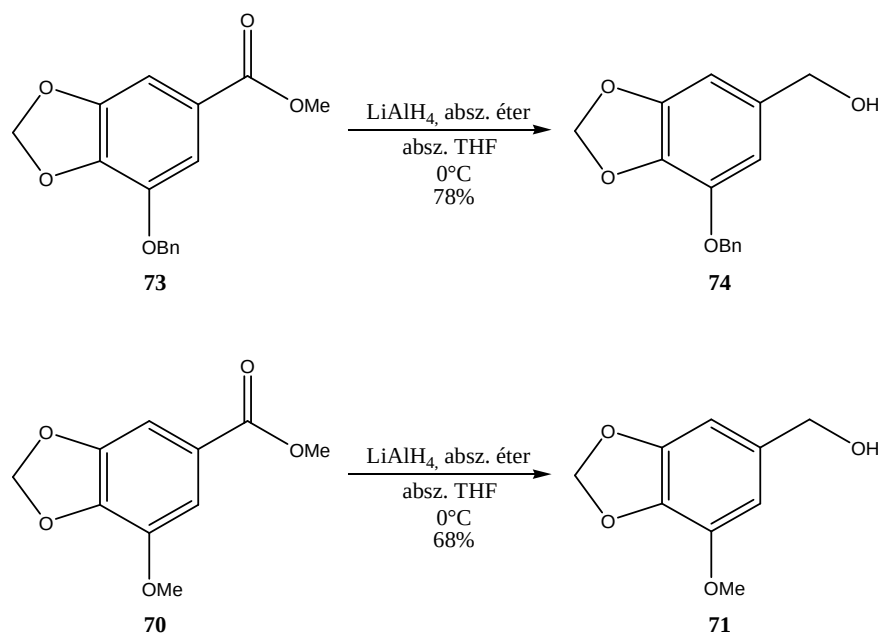


A hidrolízis után mindkét esetben a két szabad hidroxycsoport metilénecsopottal történő összekapcsolása következett. A reakciót kezdetben a fent említett kutatók által is használt metilénjoddal végeztem DMF-ban, 110 °C-os hőmérsékleten. Azonban a tanszéken rendelkezésemre álló metilénjodid lilás elszíneződése színes termék megjelenését eredményezte, valamint a feleslegben alkalmazott reagens eltávolítása is gondot okozott nagyon magas forráspontja (181°C) miatt. Ezért az irodalomban javasolt

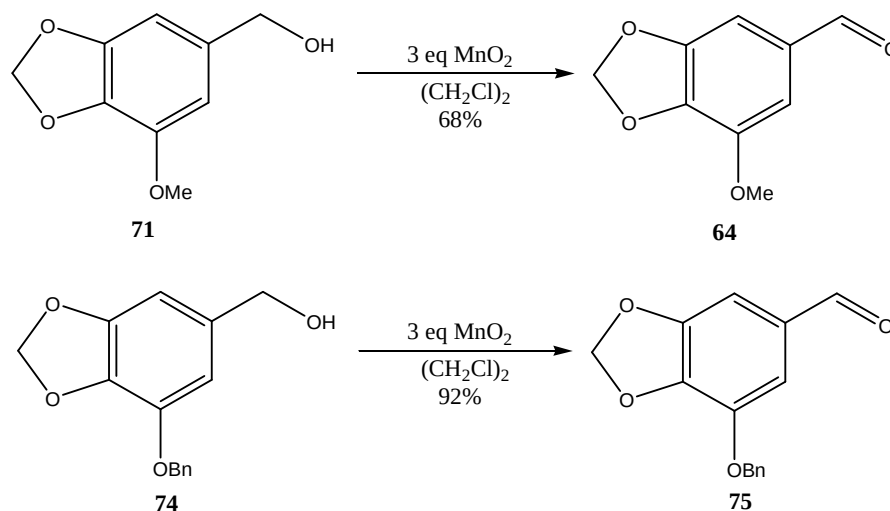
metilénjodid helyett a továbbiakban metilénbromidot alkalmaztam. A metilénbromid alkalmazása a metilénjodid helyett azonban nemcsak előnnyel, hanem hátránnyal is járt: a reagens alacsonyabb forráspontja miatt a DMF-os reakciót nem lehetett 110°C-on, hanem csak 90°C-on sikerült elvégezni. Szerencsére azonos reakcióidő alkalmazása mellett ez nem eredményezett számottevő termelésromlást.



Ezt követően mindkét metilésztert LiAlH_4 -del a megfelelő benzilalkohollá redukáltam. A reakciót szintén japán kutatók, S. Jinno és T. Okita [68] írták le elsőként. Az észtert absz. THF-ben oldva, ekvivalens mennyiségű lítium-alumínium-hidrid absz. dietiléteres szuszpenziójával kezelték 0 °C-on egy órán keresztül, majd a reakciót metanol-telített ammónium-klorid 9:1 eleggyel bontották meg. A tanszéken is ezt az eljárást követtük:



Végül szükségessé vált mindkét benzilalkohol aldehiddé történő oxidálása. Erre a célra szintén Jinno és munkatársai [68] módszerét alkalmaztuk: háromszoros feleslegben használt aktív mangán-dioxiddal 1,2-diklóretánban szobahőmérsékleten végbement az oxidáció. A mangán-dioxid kiszűrése, és az 1,2-diklóretán vákuumdesztillációval történő eltávolítása után a termék mindkét esetben kristályosítható volt.

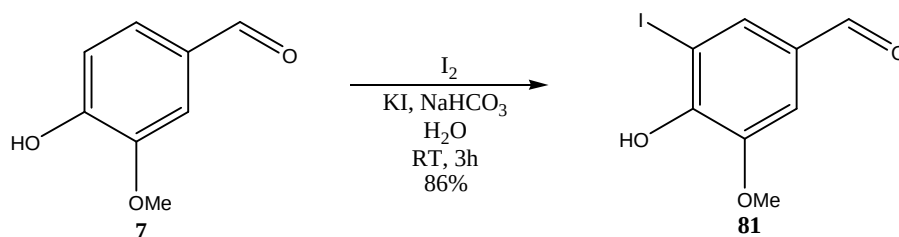


Ezt követően felismerve, hogy a következőkben ismertetett vanillinból (**7**) kiinduló szintézisút a metoxi származék (miriszticinaldehid) előállítására egyszerűbb és gazdaságosabb, a továbbiakban kizárólag ezt a szintézisutat folytattam. A benziloxi származék előállítására viszont csak a metilgallátból (**6**) kiinduló szintézisút alkalmas, ezért a vanillinból kiinduló metoxi származék előállítására szolgáló szintézissor ismertetése után a benziloxi aldehid származék továbbalakítását ismertetem.

5.3. A miriszticinaldehid (**64**) vanillinból (**7**) kiinduló szintézise

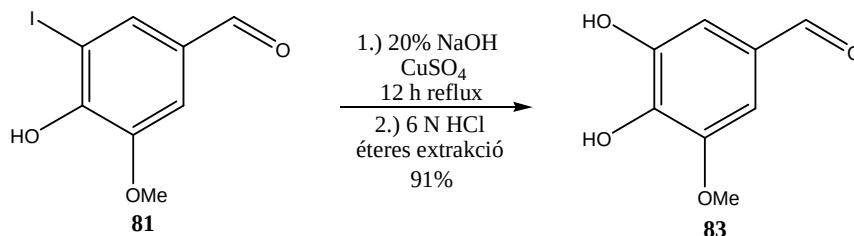
Az irodalom alaposabb áttanulmányozása során sikerült az eddigiekben ismertetett, a metilgallátból kiinduló szintézisútnál kedvezőbb előállítási utat találni, amely vanillinból (**7**) indul ki [90,91,93,94,100,101,102]. Ez a módszer, amellet, hogy a vanillin (**7**) kedvezőbb áron érhető el, mint a metilgallát (**6**), kevesebb szintézislépés során jut el a miriszticinaldehidhez (**64**). Meg kell azonban jegyezni, hogy a benziloxi-származék (**75**) előállítására ez a szintézisút jelen ismereteink szerint nem látszik alkalmasnak.

Ez a vanillinból (**7**) kiinduló szintézisút több korábbi szerző által megvalósított szintézislépés egyesítéséből alakítható ki. A szintézis kiinduló lépése a vanillin (**7**) jódozása, amelyet Smith valósított meg szobahőmérsékleten, vizes oldatban kálium-jodid és nátrium-hidrogénkarbonát jelenlétében elemi jódal [90]:



Ezt követően Smith a jódivanillint (**81**) 20%-os nátrium-hidroxiddal, rézpor jelenlétében, 4 órás forralással hidroxivanillinné (**83**) hidrolizálta, majd tömény sósavval savanyította, és a fölös jódot nátrium-szulfit oldattal távolította el. A terméket folyamatos éteres extrakcióval nyerte ki, így módon 93%-os termelést ért el. A nyers termék azonban szennyezettnek bizonyult, ezért azt etilacetát-kloroform oldószerből átkristályosította 68%-os termelést érve el.

Goesmann és munkatársai [100] ettől egy kis mértékben eltérő módszerrel hidrolizálták a jódivanillint: katalitikus mennyiségű réz-szulfát jelenlétében 20%-os nátrium-hidroxidban egy éjszakán át forralva. Ez után 6 N sósavval megsavanyították a reakcióelegyet, majd négyszeri éteres extrakcióval kinyerték a terméket. Ezzel a módszerrel 91%-os termelést értek el, és a nyers terméket további tisztítási műveletek alkalmazása nélkül használták egyéb célokra.

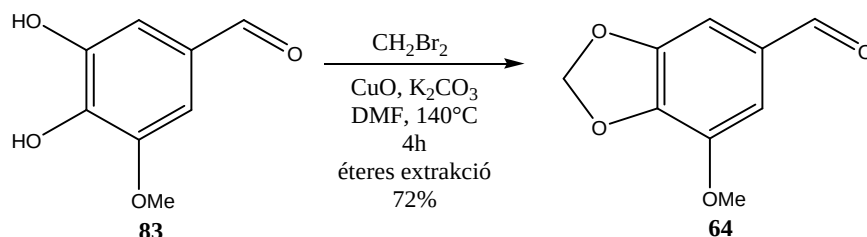


Miután egyik szerző sem használta miriszticinaldehid előállítására a hidroxivanillint, az irodalom további áttekintése során kerestük azokat a leírásokat, amelyekben a hidroxivanillint miriszticinaldehiddé alakították. Számos szerző leírásai közül legalkalmasabbnak Pettit és munkatársai [101], valamint Luo és munkatársai munkáit találtuk [102].

Pettit és munkatársai leírása szerint a hidroxivanillint DMF-ban 100°C-on kálium-karbonát jelenlétében, metilénbromiddal 2 órán keresztül kell kevertetni. A reakcióidő letelte után a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtötték, majd a reakcióelegyet víz hozzáadásával

2,5-szeresére hígították, majd a terméket kétszeri etilacetátos extrakcióval nyerték ki, végül azt etilacetát-hexán 1:1 elegyből átkristályosítva 88%-os termelést értek el.

Luo és munkatársai majdnem mindenben Pettit kutatócsoportjához hasonlóan jártak el, a reakciót azonban 4 órán keresztül 140°C-on végezték katalitikus mennyiségű réz(II)-oxid hozzáadásával. A reakcióidő végeztével a reakcióelegyet vízre öntötték, majd éteres extrakcióval nyerték ki a nyersterméket, amelyet metanolból kristályosítottak át, ily módon 72%-os termelést értek el:



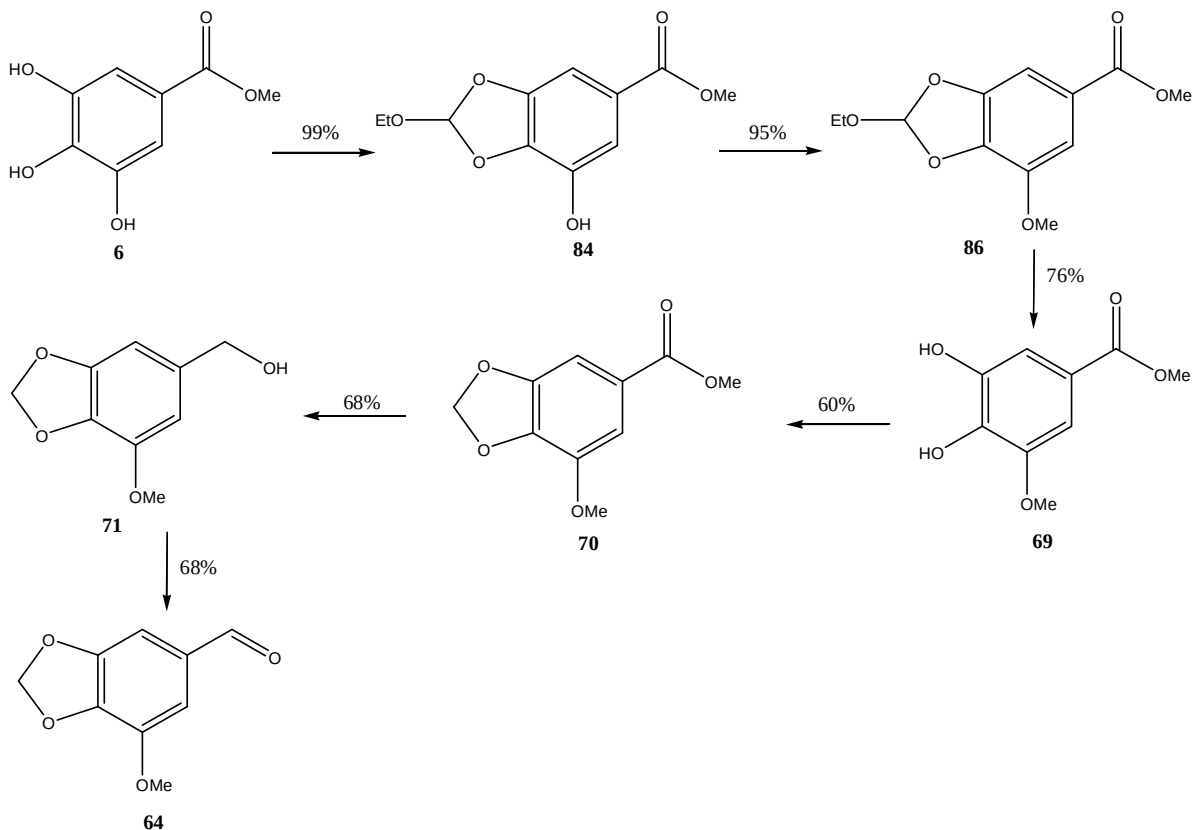
A vanillinból (7) kiinduló szintézis lépéseinek több szerző leírásából kialakított, az egyes lépések módosításait is magában foglaló tanszéki megvalósítása a következőkben ismertett módon történt. Az első lépés a vanillin (7) jódozása, ötszörös méretnövelést is magában foglalva, alapvetően Smith eljárása szerint került megvalósításra. Ily módon csaknem kvantitatív (99%-os) termelést sikerült elérnem, amelyet többszöri ismétlés során is sikerült tartani. Az ily módon kapott jódivanillin, vékonyréteg-kromatogramja és NMR spektruma alapján, megfelelő tisztaságúnak bizonyult, ezért a következő lépés előtt nem kellett átkristályosítani.

A következő lépést, a jódivanillin (81) hidrolízisét Goessmann és munkatársai [100] módszere szerint végeztem, egyúttal tízszeres méretnövelést is megvalósítva. A terméket, a nagyobb méretben alkalmatlannak bizonyult éteres extrakció helyett négyszeri etilacetátos extrakcióval nyertem ki, ily módon megfelelő tisztaságú dihidroxi-vegyületet (83) kaptam, kevéssel rosszabb termeléssel (86%). A VRK-val és NMR spektrumával ellenőrzött terméket tisztítás nélkül vittem tovább.

A harmadik lépést, a dioxolán gyűrű kialakítását, Pettit és Luo, valamint munkatársaik [101,102] módszerének kombinálásával, metilénbromiddal végeztem, DMF-ban, 100°C-on, katalitikus mennyiségű réz(II)-oxid jelenlétében kevertetve a reakcióelegyet. A meglehetősen szennyezettnek bizonyuló nyersterméket etilacetát-hexán (1:1) elegyből átkristályosítottam, ily módon 50%-os termelést sikerült elérnem, amely mindkét adaptált módszer szintén átkristályosítással kapott nyeredékétől elmarad (88, ill. 72%). A termeléscsökkenés okára eddig nem sikerült magyarázatot találnom.

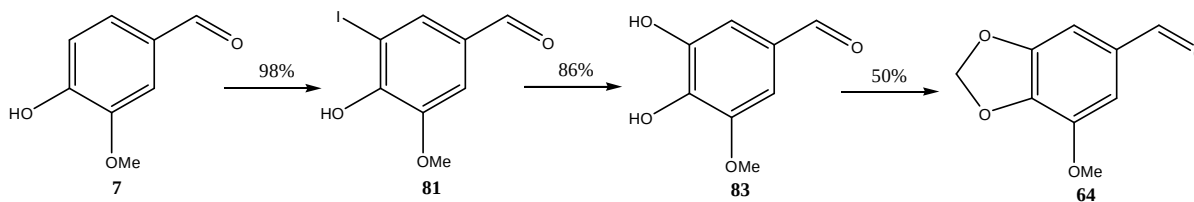
5.4. A miriszticinaldehyd kétféle előállítási módjának összehasonlítása gazdaságosság szempontjából

A metilgalláttól kiinduló szintézisút:



A reakciósor összkitermelése: $0,99 \times 0,95 \times 0,76 \times 0,60 \times 0,75 \times 0,68 = 0,22$. Tehát 22%

A vanillinból kiinduló szintézisút:

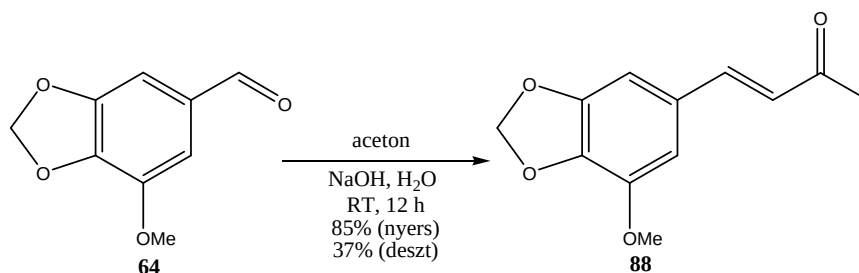


A reakciósor összkitermelése: $0,98 \times 0,86 \times 0,50 = 0,42$. Tehát 42%.

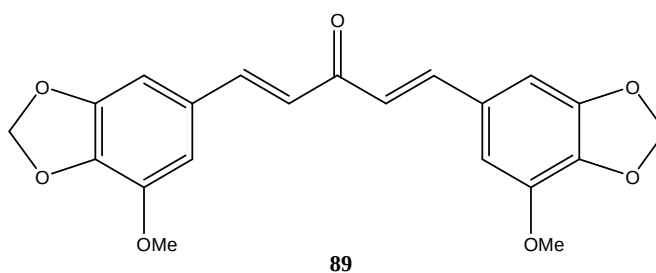
5.5. A miriszticinaldehid (64) és 7-benziloxi analogonjának (75) továbbalakítása

5.5.1. A miriszticinaldehid (64) továbbalakítása a 7-dihidro-*transz*-dezoxi-narciklazin tanszéki totálszintézisének alkalmazott lépésekkel

Elsőként a miriszticinaldehid (64) az irodalomban ez ideig nem közölt megfelelő benzilidénacetonná (88) alakítását végeztem el a tanszéken korábban alkalmazott módszerrel, nagy acetonfelesleggel, vizes nátrium-hidroxiddal, amely Drake és Allen módszerén alapszik [103].

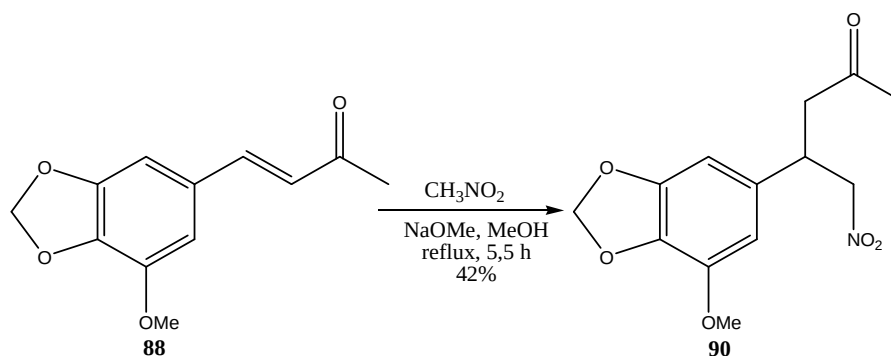


Sajnálatos módon a nagy aceton felesleg alkalmazása ellenére nem tudtam elkerülni a dibenzilidénacetont (89) keletkezését, amely jelentősen szennyezte a terméket, ezért a korábbi tanszéki eljáráshoz hasonlóan ezúttal is szükségessé vált a termék nagyvákuumban történő desztillációja. A vákuumdesztilláció során alkalmazott magas hőmérséklet jelentős kétrányosodást, és így számottevő veszteséget okozott.



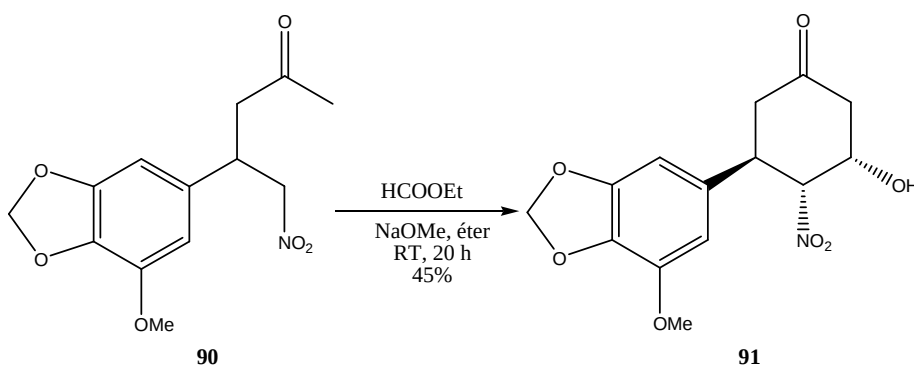
A nyersterméként kapott 85%-os termelés helyett a vákuumdesztilláció után mindössze 30%-os nyeredéket sikerült elérni.

A következő lépés, a Walker [104] eljárásának adaptálásával kidolgozott tanszéki szintézishez hasonlóan nitrometán benzilidénacetonnra történő Michael-addíciója, amelyet metanolos közegben katalitikus mennyiségű nátrium-metiláttal sikerült megvalósítani:



Ellentétben a korábbi tanszéki eredményekkel, a Michael-adduktként kapott nitropentanont (**90**) esetünkben nem sikerült a reakcióelegyből kikristályosítani, ezért először nagyvákuumban történő desztillációval próbáltam megtisztítani, amely igen nagy veszteséggel járt (mindössze 13%-os termelést értem el), majd másodszorra oszlopkromatográfiás tisztítással 42%-os termelést sikerült elérnem.

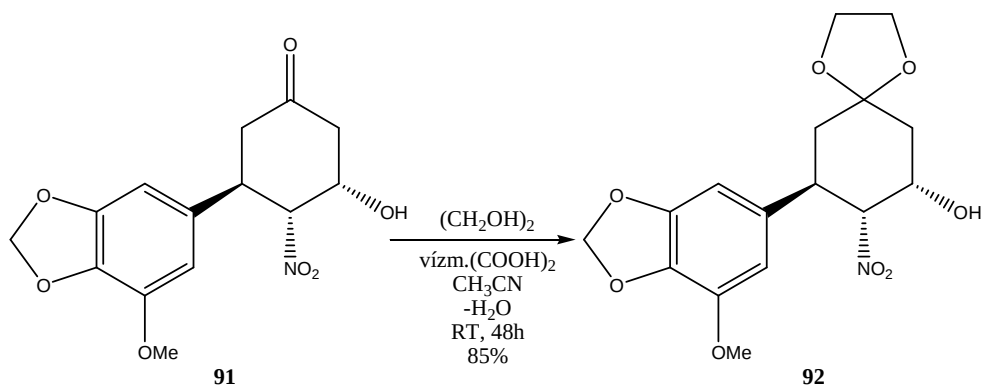
Ezt követően a tanszéki szintézisnél [7] alkalmazott reakcióutat követve etil-formiát alkalmazásával vízmentes éterben, szilárd nátrium-metilát jelenlétében Claisen-aldol reakció során sikerült az alkaloid származék C gyűrűjét bezárnom:



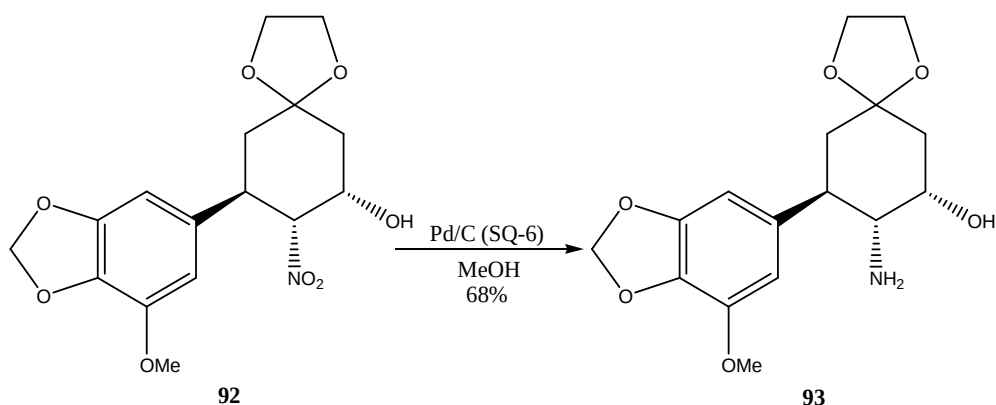
A gyűrűzárás során az NMR spektrum alapján túlnyomórészt feltüntetett sztereokémiájú termék képződött, miután feltételezhetően az irodalmi részben ismertetett „kelátos” stabilizálódás ez esetben is érvényesült. Az így kapott ciklohexanolon származék (**91**) etilacetátos átkristályosítással tisztítható volt, így azt tovább tudtam vinni a következő lépés megvalósítására, amelynek során az oxocsoportot etilénacetáltként védtem, hogy a nitrocsoporthat katalitikus hidrogénezését elvégezhessek. Az oxocsoport ugyanis a keletkező aminocsoporttal már képződés közben reagálhat, amit a véddel meg akartunk akadályozni.

Az oxocsoport etilénacetállá alakítását leggyakrabban etiléneglikollal toluolszulfonsav jelenlétében szokták elvégezni, az egyensúlyi reakció során keletkező

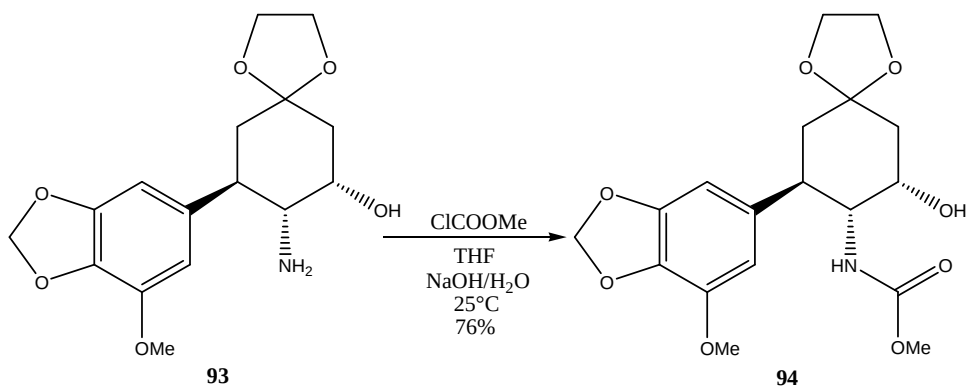
vizet azeotrópos desztilláció során eltávolítva (benzol, vagy toluol oldószerrel). A korábbi tanszéki tapasztalatok alapján [7] valószínűsíthető volt, hogy az érzékeny nitrohidroxiketon ilyen körülmények között bomlást szenved, ezért a korábbi tanszéki eredmények alkalmazásával egy sokkal enyhébb körülmények között elvégezhető ketálozási módszert választottunk: acetonitrilben, szobahőfokon etilenglikollal történő kevertetéssel, vízmentes oxálsavval megkötve az egyensúlyi reakcióban képződő vizet.



Ezt követően a nitrohidroxiketál (**92**) redukcióját a kiinduló anyag tömegére nézve 30%-os csontszenes palládiumkatalizátor (SQ-6 katalizátor) jelenlétében, metanolos oldatban, 12 bar nyomáson 60 °C-on végeztük 7 óra alatt. A hidrogénezés befejeződése után kiszűrtük a katalizátort és vákuumban bepároltuk a reakcióelegyet. A maradékból az aminoszármarékot (**93**) szilárd formában nyertük ki 68%-os termeléssel:

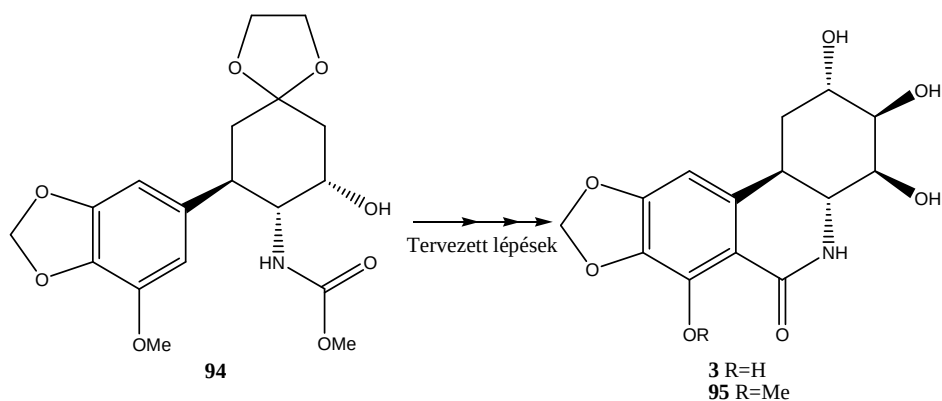


Az aminoszármarékot ezután klórhangyasav-metilészterrel a megfelelő uretánszármarékká (**94**) alakítottuk. Az NMR spektrum alapján láthatóan itt is érvényesült az a szelektivitás, amelynek során a klórhangyasav-metilészter az alkalmazott körülmények között (kétfázisú reakció: THF-vizes NaOH oldat) kizárólag az aminocsoporttal reagál:



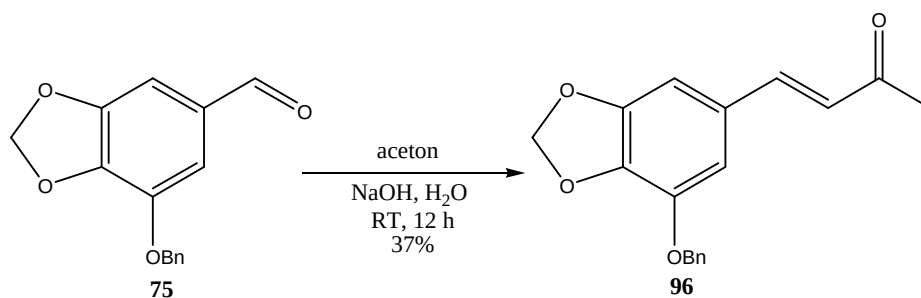
A terméket vizreöntés után kloroformos extrakcióval nyertem ki, ily módon kristályos formában nyertem ki a megfelelő uretán származékot (**94**).

Szakdolgozatom készítése során a metoxi származék esetén eddig a szintézislépésig jutottam el. A továbbiakban MSc, illetve diákköri témaként a korábbi dezoxi-dihidronarciclasine szintézis analógiájára tervezem a szintézis lépéseinek folytatását:

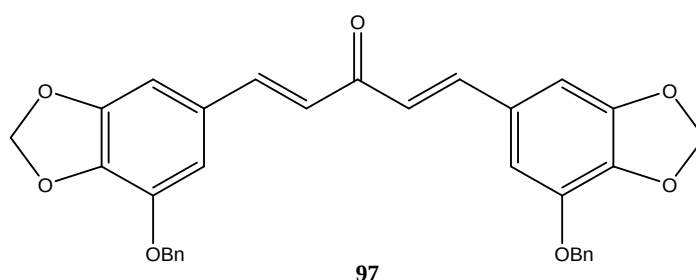


5.5.2. A miriszticinaldehid 7-benziloxi analogonjának (**75**) továbbalakítása a 7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin tanszéki totálszintézisének alkalmazott lépésekkel

A nevezett 7-benziloxi analogon (**75**) továbbalakítását a 7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin-szintézis szekvenciája alapján az előző pontban ismertetett metoxi-származék analógiájára a megfelelő benzilidénacetonná (**96**) alakítottam szobahőmérsékleten, nagy fölöslegben alkalmazott acetonban vizes nátrium-hidroxiddal. [103]

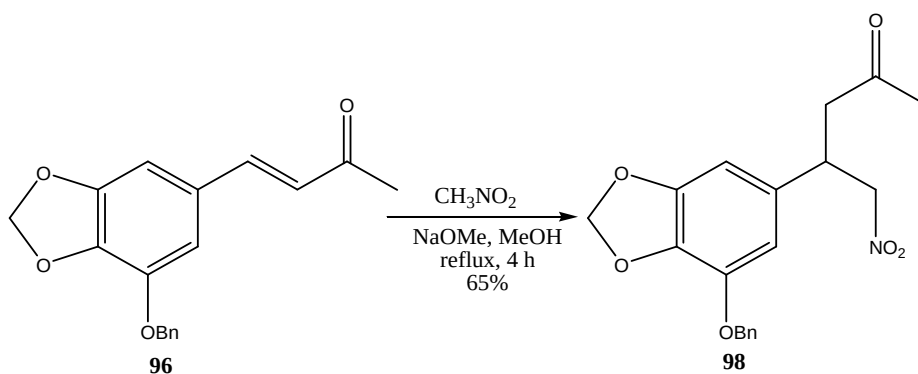


Az alkalmazott reakciókörülmények között ez esetben sem tudtam elkerülni a dibenzilidénaceton képződést, amelytől még oszlopkromatográfia alkalmazásával sem sikerült tökéletesen megszabadulni:

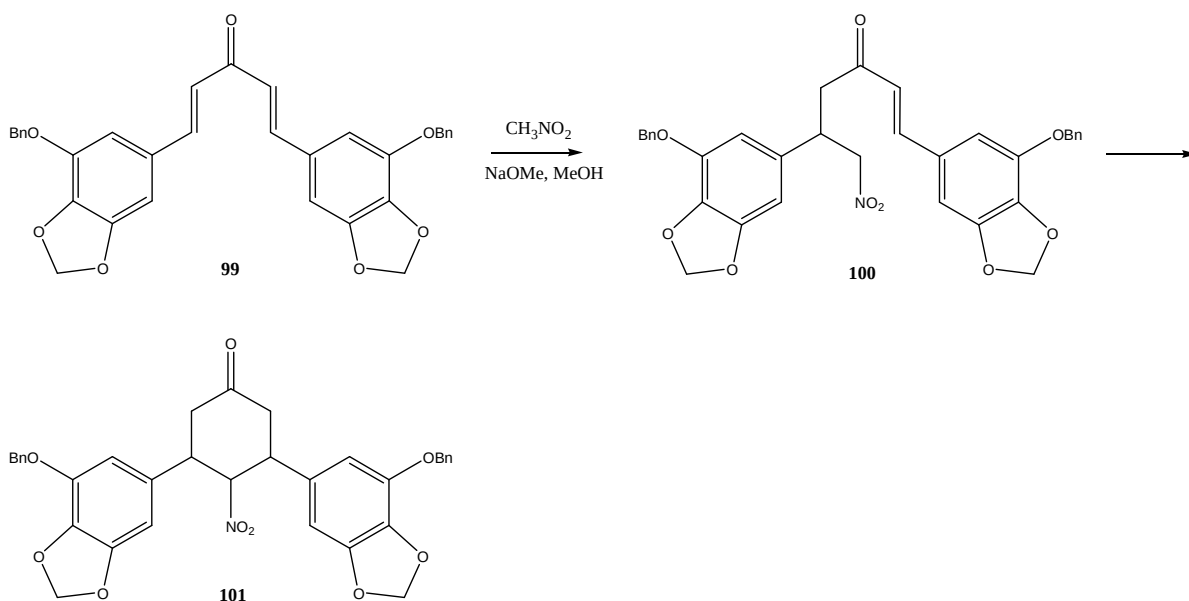


A dibenzilidénaceton szennyezés a következő lépésben, a nitropentanon előállítás során okoz problémát, mert egy ciklikus nitro-származék képződését eredményezheti, amelyet a következő szintézislépés ismertetése után mutatnék be.

A nitropentanon előállítását metanolos nátrium-metilát oldatban, főlegben alkalmazott nitrometán jelenlétében végeztem el [104]:

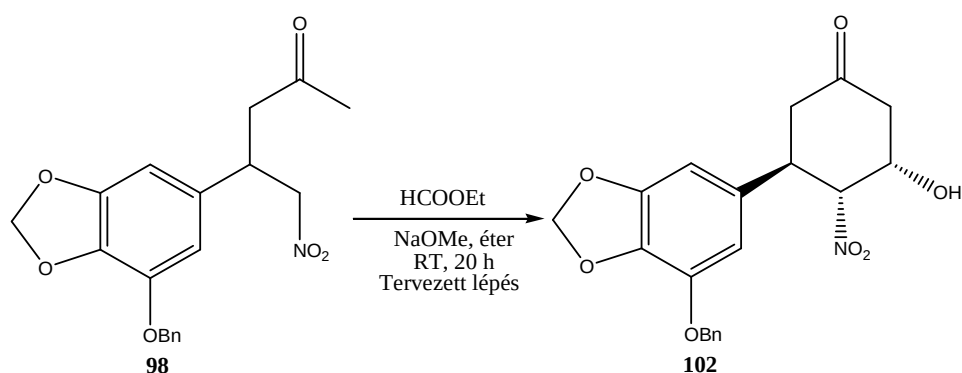


A reakcióelegyet bepárolva sűrű olajként kaptam a terméket, amely feltehetően tartalmazta az előző lépésnél említett dibenzilidénaceton-származékból keletkező ciklikus nitroszármazékot, amelytől oszlopkromatográfiával igyekeztem megszabadulni:

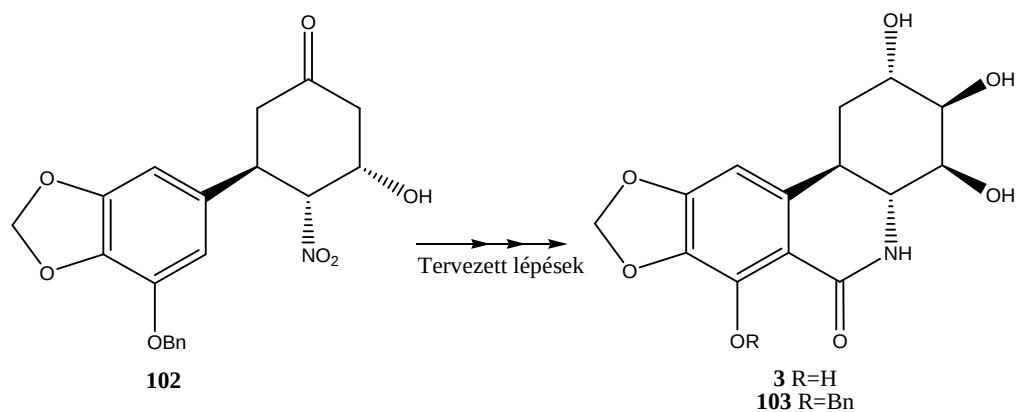


Az NMR spektrum alapján elmondható, hogy az oszlopkromatográfiás tisztítás sikeresnek tekinthető.

A következő lépés a C gyűrű bezárása Claisen-aldol reakció során. Ezt a reakciót azonban szakdolgozatom elkészítéséig már nem sikerült elvégezni:



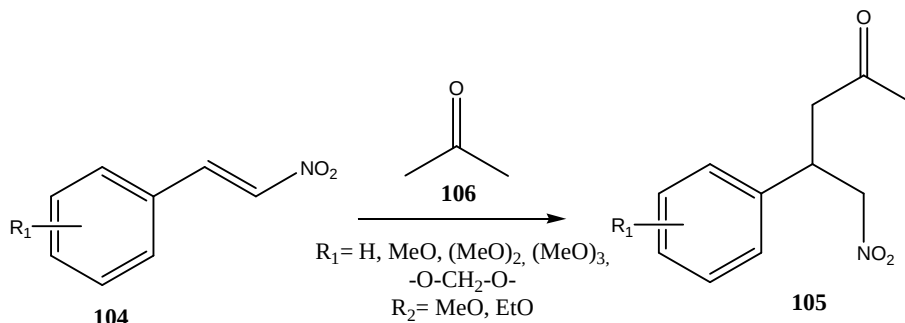
A tervezett végtermék A és C gyűrűjét már tartalmazó ciklikus nitrohidroxiketonból (**102**) több lépés során juthatunk el a tervezett analogonokhoz:



5.6. Alternatív út acetecetészter-származékok felhasználásával

Szintézisünk egyik kulcslépése a megfelelő nitropentanon előállítása, amely az eddigiekben ismertetettek szerint a metoxi-származék esetében nagy nehézségek árán megvalósítható volt: egyrészt nagyfokú bomlással járó, magas hőmérsékleten történő vákuumdesztillációt kellett alkalmaznom, másrészt alternatív megoldásként a termék oszlopkromatográfiával volt kinyerhető (a termelés az első esetben 13%, a második esetben 42% volt). Benziloxi-származék esetében a nagyvákuumban történő desztilláció egyáltalán nem valósítható meg a termék teljes bomlása nélkül, az oszlopkromatográfiás tisztítás pedig a metoxi-származéknál sokkal nehezebben valósítható meg. Annak ellenére, hogy a további TDK és MSc munkám során ezt az alacsony termeléssel járó lépést szeretném javítani, kerestünk egy alternatív szintetikus megoldást a nitropentanon előállítására, amely várhatóan nagyobb össztermeléssel jár.

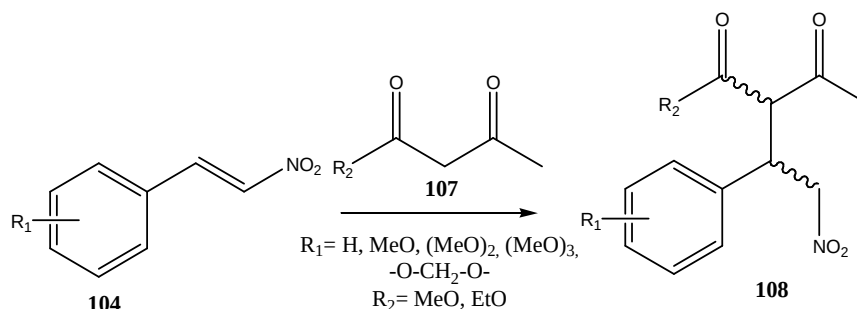
Az aldehidből nitrometánnal általában jó termeléssel szintetizálható az ω -nitrosztírol [105,106], amelyből aceton (**106**) Michael-addíciójával elkészíthető a nitropentanon:



Erre a szintetikus megoldásra számos példa található az irodalomban szubsztituátlan, valamint *p*-metoxi- és 3,4-dimetoxi és metiléndioxibenzaldehyde esetén [106, 107-111]. Ezekben a leírásokban kivétel nélkül rendkívül hosszú (akár több hetes) reakcióidőt alkalmaznak, amely számunkra semmiképpen sem alkalmas. Valószínű, ennek az az oka, hogy az acetone Michael-donorként nem eléggé erős nukleofil. Kézenfekvőnek látszik ezért a sokkal erősebb nukleofilként ismert acetecetészter (**107**) alkalmazása.

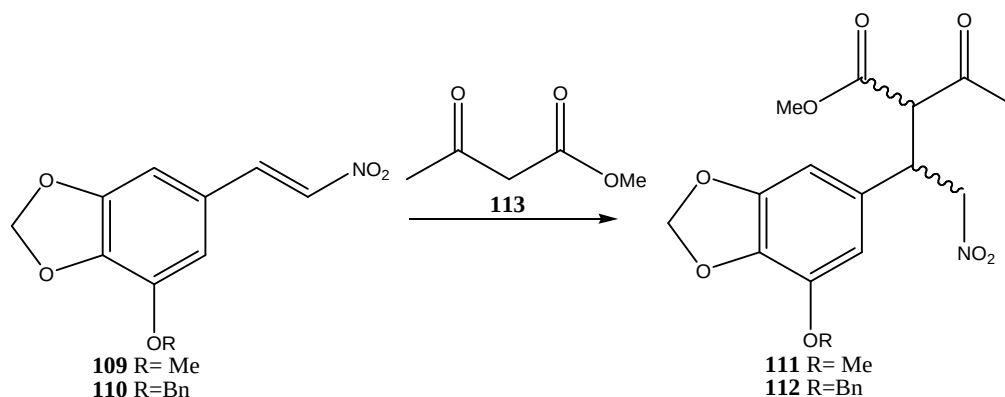
Acetecetészterek (**107**) ω -nitrosztírolokra történő Michael-addícióját részben nátrium-metilát, részben trietilamin katalizátorok jelenlétében orosz és indiai szerzők már a XX. század második felében leírták [112-120]. Spanyol szerzők [121] ezt a reakciót

újra vizsgálva azt tapasztalták, hogy nátrium-alkoholát esetében a reakció továbbmegy, és nagyon könnyen csak furánszármazékok kipreparálása lehetséges, trietilamin esetében óvatosan vezetve a reakciót meg lehet állni a kívánt Michael-adduktoknál is.



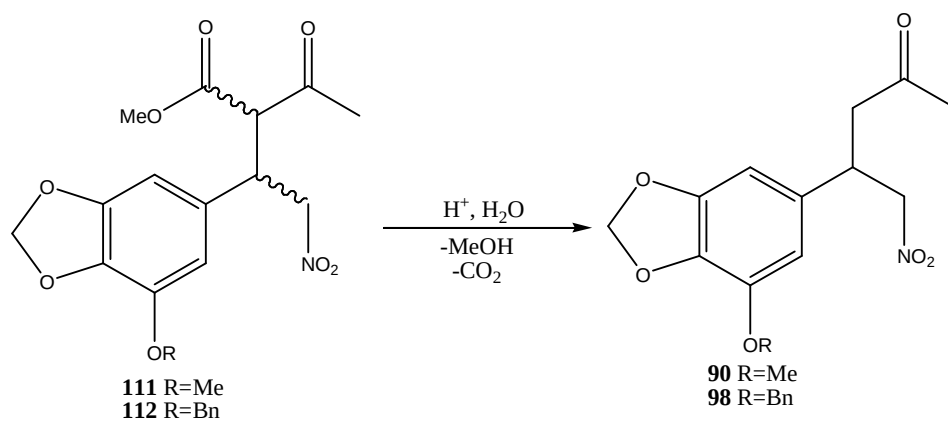
Ez a reakció az említett leírásokban néhány óra alatt kielégítő termeléssel elvégezhető volt. Rendkívül enyhe katalizátor használatára is találunk példát: Ballini és munkatársai [122] aktív, savas Al_2O_3 jelenlétében, éteres oldószerben rendkívül jó termeléssel valósították meg az imént részletesen leírt reakciót.

Esetünkben ezt a nagyon kedvezőnek látszó reakciót kíséreltük meg elvégezni, azonban nekünk éter helyett csak tetrahidrofuranban 60°C -on, 3-4 óra helyett 48 óra alatt 44%-os termeléssel sikerült megvalósítani.



A reakciót benziloxi-származékok esetében kisebb termeléssel sikerült elvégezni. Meg kell azonban jegyezni, hogy terveink között szerepel erősebb katalizátor és magasabb forráspontú oldószer alkalmazása, amikor is remélhetően sokkal jobb termelést is el tudunk érni.

Az előállított származékok továbbalakítása az acetecetészter-szintézisek szokásos szekvenciája szerint észterhidrolízissel és dekarboxilezéssel a számunkra szükséges nitropentanonhoz vezethet:



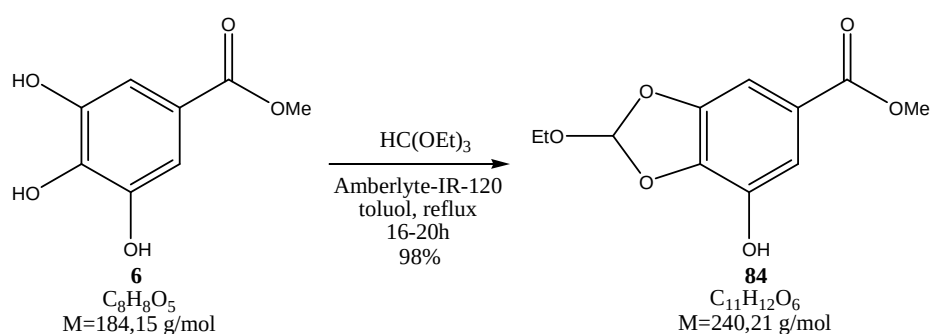
6. A kísérletek részletes leírása

6.1. A kísérletek során követett általános módszerek

Az olvadáspont meghatározása BÜCHI 510 automatikus fűtésű készülékkel, szilikonolaj fürdőben, nyitott kapillárisban történt. A mért értékre korrekciót nem alkalmaztunk. Az IR spektrumokat BRUKER Tensor 37 típusú készüléken vettem fel. Az NMR felvételek BRUKER AV 300-as és AM 500 MHz-es készüléken történtek CDCl_3 és DMSO-d_6 oldószerekben. A ^1H és ^{13}C - NMR kémiai eltolódási jeleket δ -skálán belső TMS-standardhoz viszonyítva adtuk meg. A kémiai reakciókhoz használt oldószereket standard módszerekkel tisztítottuk és vízmentesítettük. VRK vizsgálatokhoz MERCK Kieselgel 60 F_{254} alufóliából készült lapokat használtunk. A lapok előhívása UV-fényben történt. A reakciók kevertetését minden esetben mágneses keverővel (amikor szükséges volt, fűthetővel) végeztem. A termékek szárítását minden esetben ellenőriztem, súlyállandóságig végeztem. Az oszlopkromatográfiához hagyományos oszlopot használtam, légköri nyomáson működtetve gravitációs elúciós technikát alkalmazva. Töltétként Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm szemcseméretű) töltetet használtam. A frakciókat VRK-val azonosítottam.

6.2. Benziloxi intermedierek előállítása

6.2.1. Metil 2-etoxi-7-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (84)^[99]



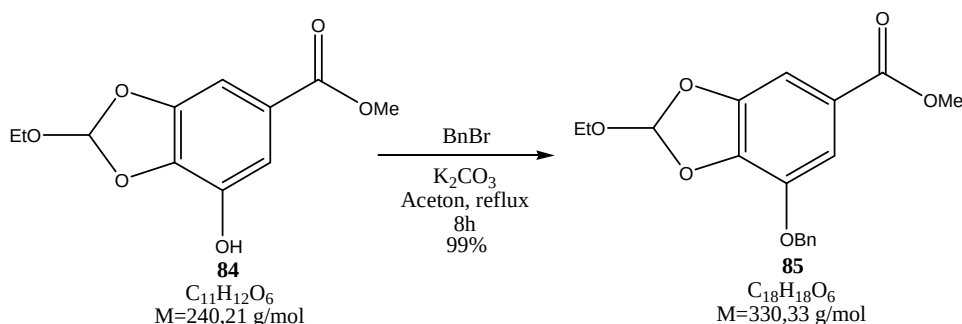
Egy 2 l-es gömblombikba bemértem 36,80 g (200 mmol) metil-gallátot (**6**), 1,01 g Amberlyte-IR-120 erősen savas kationcserélő gyantát, 100 ml trietil-ortoformiátot (88,80 g, 600 mmol) és 1600 ml toluolt. A reakcióelegyet 20 órán keresztül vízleválasztó feltét

alkalmazásával refluxáltattam. Eközben a vízleválasztó feltét segítségével óránként 60 ml párlatot szedtem, így a reakció közben keletkező etanolt azeotrópként eltávolítottam. Az eltávolítás végére a 102 °C-on refluxáló elegy forrási hőmérséklete 110 °C-ra emelkedett. A 20 óra elteltével a kationcserélő gyantát Celite® Hyflo Supercel rétegen kiszűrtem, a szűrletet vákuumban bepároltam. Ekkor citromsárga színű sűrűn folyó termék keletkezett, amelyet infralámpa alá helyeztem, így mintegy 24 óra alatt a termék megszilárdult. A szintelen, szilárd, kristályos termék mennyisége: 47,4g (197,5 mmol); 98% (ir. 98,5% [99]). Op.: 90-92°C (ir.: 91-92°C [99]). R_F: 0,56 (hexán-etilacetát 2:1)

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz δ) 7,42 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 7,18 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 6,95 (s, 1H, -^o>CH-O-), 6,09 (brs, 1H, -OH), 3,89 (s, 3H, MeOOC-), 3,76 (q, 2H, J= 6,9 Hz, CH₃-CH₂-O-), 1,72 (t, 3, J= 6,9 Hz, CH₃-CH₂-O-)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 14,80; 52,40; 59,79; 102,80; 113,98; 120,11; 124,18; 137,10; 138,69; 147,19; 166,91

6.2.2. Metil 2-etoxi-7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (85)^[99]



Egy 1 l-es, hőmérővel, csepegtető tölcserrel és visszafolyó hűtővel ellátott négynyakú gömblombikba bemértem 47,40 g (197,50 mmol) **84**-et, 27,40 g (197,50 mmol) kálium-karbonátot és 475 ml acetont. Rövid kevertetés után 10 perc alatt, szintén kevertetés közben becsepegtettem 37 ml (53,28 g, 311,58 mmol) benzil-bromidot. A visszafolyó hűtő végére CaCl₂-os csövet helyeztem, a reakcióelegyet 15 órán keresztül refluxhőmérsékleten kevertettem. A 15 óra letelte után a reakcióelegyet lehűtöttem, és a kivált szervesetlen anyagot kiszűrtem, ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároltam. Citromsárga sűrűn folyó anyag keletkezett, amelyből a kristálykiválás lassan, a lombik falának kapargatása során kezdődött meg. a kivált kristályokat hexánnal kevertetve mostam, majd leszűrtem. Az anyag szárítása vákuumexszikkátorban, szobahőmérsékleten, paraffinforgács és

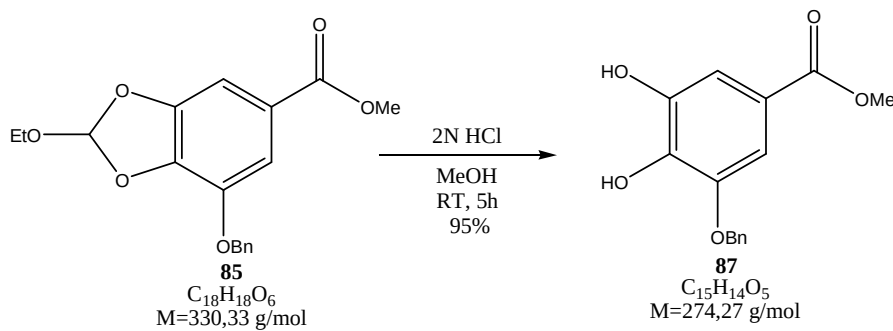
nátrium-hidroxid felett történt. A termék mennyisége: 64,76 g (196,24 mmol); 99%. A termék megjelenése: fehér por. Op.: 56-58°C. R_F: 0,83 (hexán-etilacetát 2:1).

IR: (KBr) 3032, 1708, 1635, 1589, 1437, 1364, 1250, 1100, 997, 757 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,44-7,24 (m, 6H, 2-H_{Ar}, C₆H₅-CH₂); 7,23 (s, 1H, 6-H_{Ar}); 6,94 (s, 1H, -^o>CH-O-), 5,21 (s, 2H, C₆H₅-CH₂); 3,87 (s, 3H, -COOMe); 3,71 (q, 2H, O-CH₂-CH₃, J=4,8 Hz); 1,23 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃, J=6,9 Hz)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ): 14,76, 52,17, 59,64, 60,89, 103,42, 106,81, 109,68, 120,11, 124,29, 126,77, 127,30, 128,36, 137,93, 142,71, 147,01, 166,38

6.2.3. Metil 3,4-dihidroxi-5-benziloxibenzoát (87)^[99]

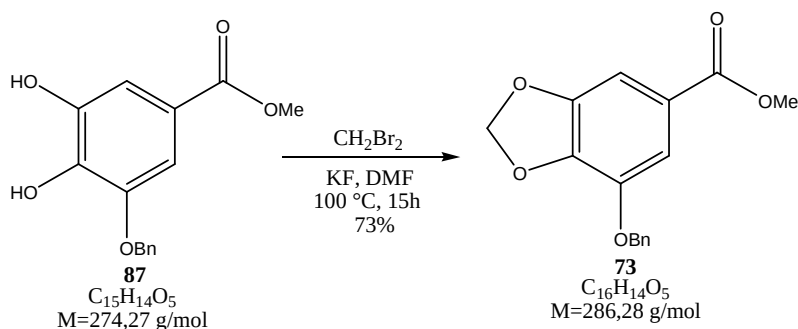


Egy 300 ml-es Erlenmeyer-lombikba bemértem 30,0 g (91 mmol) **85**-öt, 90 ml metanolt és 120 ml 2 N sósavat. A reakcióelegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. 5 óra elteltével a terméket kiszűrtem, infralámpa alatt szárítottam. A termék mennyisége: 23,7 g (86,5 mmol); 95% (ir.:100% [99]). A termék megjelenése: Fehér por. Op.: 138-142°C (ir.: 142-145°C [99]). R_F: 0,42 (hexán-etilacetát 2:1).

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,31-7,40 (m, 6H, 2-H_{Ar}, C₆H₅-CH₂-); 7,25 (s, 1H, 6-H_{Ar}); 6,00 (brs, 1H, -OH); 5,70 (brs, 1H, -OH); 5,15 (s, 2H, C₆H₅-CH₂-); 3,87 (s, 3H, -COOMe)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ): 52,10, 71,20, 106,14, 109,09, 121,82, 127,96, 128,16, 128,55, 135,83, 137,44, 143,67, 166,87

6.2.4. Metil 7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (73)^[99]

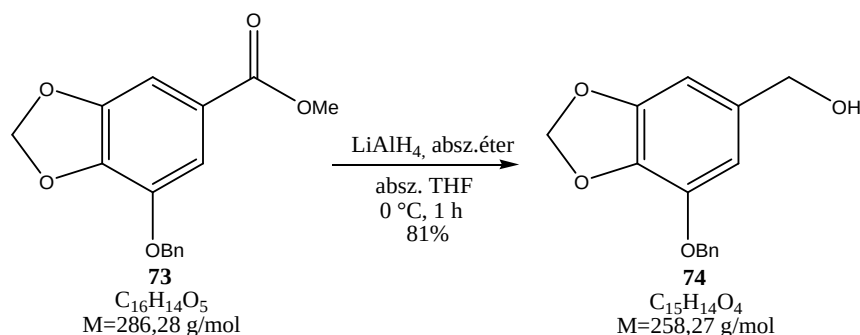


1 l-es többnyakú gömblombikba bemértem 15,00 g (54,75 mmol) **87**-et, 15,88 g (273,79 mmol) vízmentes kálium-fluoridot és 485 ml dimetilformamidot. Rövid kevertetés után hozzáadtam 5,7 ml (14,29 g, 82,12 mmol) metilénbromidot. A reakcióelegyet 95 °C-ra melegítettem és 15 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettem. Ezek után a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtöttem, majd a szervesetlen anyagot kiszűrtem. Ez után a reakcióelegyet vákuumban, körülbelül 60 ml térfogatúra pároltam be. Ezt 70 ml vízzel hígítottam, majd négyszer 40 ml etilacetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes MgSO_4 -on szárítottam, majd vákuumban bepároltam. Bepárlás után sötétvörös viszkózus anyag maradt a lombikban. Ehhez néhány csepp metanolt adtam, majd mélyhűtőbe helyeztem. A lombik falának kapargatása közben megkezdődött a termék kristályosodása. Ez után a mélyhűtőben kivált kristályos terméket leszűrtem, és infralámpa alatt szárítottam. A termék mennyisége: 11,5 g (40 mmol); 73% (ir.: 90% [99]). A termék megjelenése: fehér por. Op.: 72-76°C (irodami: 70-73°C [99]; 78,2-80,4°C [68]). R_F : 0,74 (hexán-etilacetát 2:1).

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 7,25-7,45 (m, 6H, 2- H_{Ar} , $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$), 7,20 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,04 (s, 2H, $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$), 5,18 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$); 3,86 (s, 3H, -COOMe)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 52,35, 71,68, 102,42, 104,24, 112,32, 124,55, 127,72, 128,20, 128,72, 136,43, 140,03, 142,43, 149,08, 166,52

6.2.5. (7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-il)metanol (74)^[68]

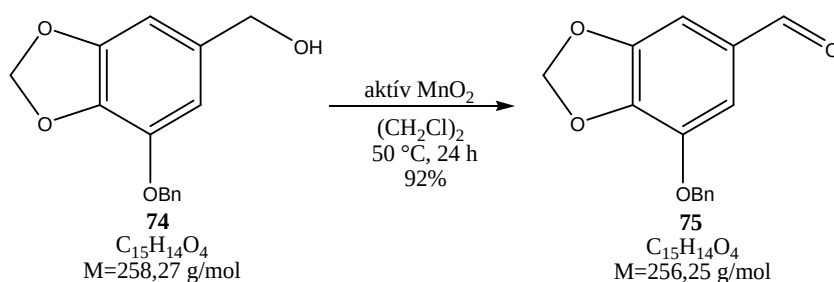


50 ml-es, hőmérővel és csepegtető tölcserrel felszerelt, argonnal inertizált többnyakú gömblombikba, bemértem 11 g (38,46 mmol) **73**-at, ezt 25 ml absz. tetrahidrofuranban oldottam fel. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttem. 1,46 g (38,46 mmol) LiAlH₄-ből 14 ml absz. éterrel szuszpenziót készítettem, és argonnal inertizált csepegtető tölcserből csepegtettem hozzá a 0°C-os elegyhez. A reakcióelegyet a beadagolás után még 1-1,5 órán át kevertetem ugyanezen hőmérsékleten. A reakcióidő leteltével a reakció megbontását 20 ml metanol- telített vizes NH₄Cl 9:1 eleggyel végeztem jeges hűtés és kevertetés közben, a megbontó elegyet óvatosan adagolva. Megbontás után a reakcióelegyet 60 ml etilacetáttal hígítottam, majd szűrtem. A kiszűrt szilárd szervesetlen anyagot további 60 ml etilacetáttal felszuszpendálva visszavittem a lombikba, megforraltam és újra leszűrtem. Az etilacetátos szűrleteket egyesítettem, és vákuumban szárazra pároltam. Ily módon a termék olvadékát kaptam meg, amelyet lehűtöttem. A termék kristályai a lombik falának kapargatásakor váltak ki, amelyeket a lombikból gondosan kikaparva gyűjtöttem össze. A termék mennyisége: 8 g (31 mmol); 81% (ir.: 90% [68]). A termék megjelenése: Fehér por. Olvadáspont: 56 °C (ir.:61,8-63,2°C [68]). R_F: 0,35 (hexán-etilacetát 2:1).

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,28-7,43 (m, 5H, C₆H₅-CH₂-), 6,64 (d, 1H, *J*=2Hz, 2-H_{Ar}), 6,55 (d, 1H, 6-H_{Ar}), 5,94 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 5,15 (s, 2H, C₆H₅-CH₂-), 4,56 (d, 2H, *J*=5Hz, -CH₂-OH), 1,83 (t, 1H, OH)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 65,42, 71,69, 101,58, 101,80, 108,83, 127,82, 128,25, 128,82, 135,25, 135,74, 136,93, 142,79, 149,36

6.2.6. 7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehid (75)^[68]



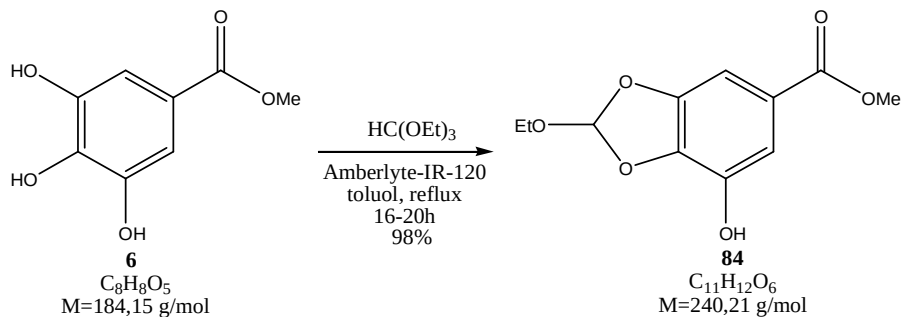
50 ml-es kétnyakú gömblombikba bemértem 7,80 g (30,23 mmol) **74**-et, amelyet feloldottam 14 ml 1,2-diklóretánban, majd hozzáadtam 7,79 g (89,49 mmol) aktív mangándioxidot. Az így módon keletkezett szuszpenziót 50-60°C-ra melegítettem, és egy napig ezen a hőmérsékleten kevertettem. Ez után a szuszpenziót 25 ml etilacetáttal hígítottam, és a mangán-oxidokat kiszűrtem. A szilárd szüredéket további 25 ml etilacetáttal egy lombikba vittem, megforraltam, majd ismét szűrtem. A leszűrt oldatot vákuumban bepároltam, ekkor a termék olvadékát kaptam, amelyet lehűtöttem. A lombik falának kapargatása közben a termék kivált, amelyet a lombikból gondosan kikapargattam. A termék mennyisége: 7,16 g (27,97 mmol); 92% (ir.: 95% [68]). A termék megjelenése: fehér por. Op: 55°C (irodalmi: 64,0-65,5°C [68]). R_F : 0,81 (hexán-etilacetát 2:1).

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 9,74 (s, 1H, -CHO), 7,35-7,45(m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$), 7,17 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 7,05 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,08 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 5,21 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 71,81, 102,76, 103,55, 113,28, 127,83, 128,61, 128,87, 131,97, 136,22, 141,63, 143,13, 149,85, 190,25

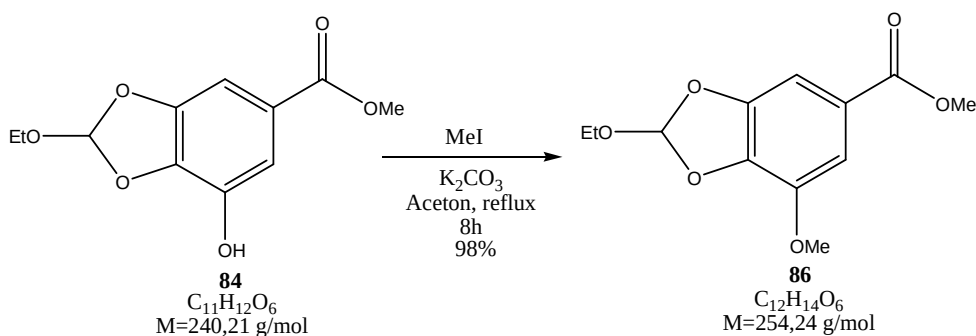
6.3. Metoxi intermedierek előállítása metilgallátból (6)

6.3.1. Metil 2-etoxi-7-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (84)^[99]



A termék előállítása az 6.2.1. szerint történt.

6.3.2. Metil 2-etoxi-7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (86)^[99]



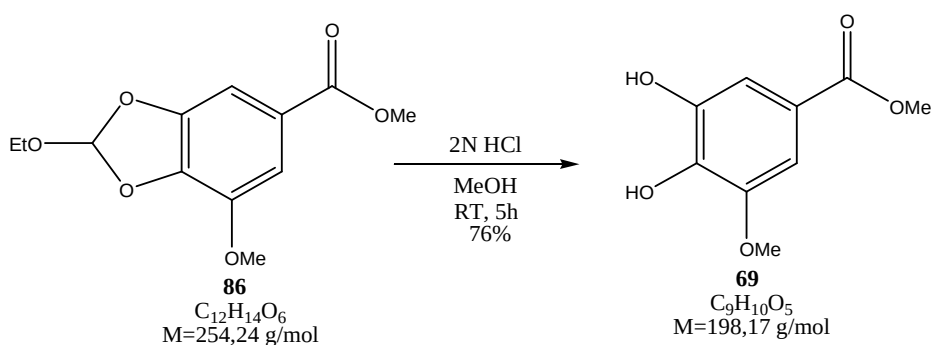
Egy 250 ml-es kétnyakú gömblombikba bemértem 20,00 g (83,33 mmol) **84**-et, 11,52 g (83,33 mmol) kálium-karbonátot és 200 ml acetont. Rövid ideig kevertetem, majd hozzácsepegtettem 8,2 ml (18,72 g, 130,00 mmol) metiljodidot. A visszafolyó hűtőre $CaCl_2$ -os csövet helyeztem, a reakcióelegyet 8 órán keresztül forralás közben kevertetem, majd a szerves anyagot kiszűrtem. A reakcióelegyet vákuumban bepároltam, így a termék olvadékát kaptam. Lehűtve, a lombik falának kapargatásával a termék kivált. A terméket a lombikból gondosan kikapargattam, és összegyűjtöttem. A termék mennyisége: 20,8 g (82 mmol); 98%. A termék megjelenése: fehér por. Op.: 46-48°C . R_F : 0,75 (hexán-etilacetát 2:1)

IR: (KBr) 2983, 1723, 1643, 1438, 1246, 1095, 924, 762 cm^{-1}

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 7,35 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 7,25 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,95 (s, 1H, $^{\text{o}}\text{>CH-O-}$), 3,95 (s, 3H, -OMe), 3,88 (s, 3H, -OMe), 3,75 (q, 2H, - $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,27 (t, 3H, - $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 14,97, 52,37, 59,76, 71,77, 103,85, 112,29, 120,21, 127,72, 127,87, 128,78, 136,47, 166,52

6.3.3. Metil 3,4-dihidroxibenzóát (69)^[99]

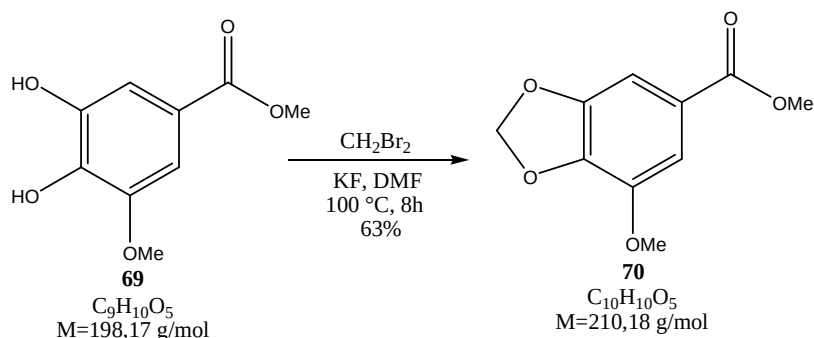


Egy 200 ml-es Erlenmeyer-lombikba bemértem 15,02 g (59,13 mmol) **86**-ot, 60 ml metanolt és 80 ml 2 N sósavat. A reakcióelegyet 5 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A kiinuló anyag a benziloxi származékkal ellentétben beoldódott a sósavas metanolba, ezért a sósavas metanolt vákuumban bepároltam. Bepárlás után az anyag olvadéka keletkezett. Ezt 120 ml etilacetátban oldottam, mélyhűtőbe helyeztem. Lehűtve a termék kristályosodott, amelyet kiszűrtem, és infralámpa alatt szárítottam. A termék mennyisége: 8,90 g (44,94 mmol); 76% (ir.: 99% [99]). A termék megjelenése: fehér por. Op.: 112-114°C (ir.: 115-119°C [99]). R_F : 0,27 (hexán-etilacetát 2:1).

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 7,09 (d, 1H, $J=1,8 \text{ Hz}$, 2- H_{Ar}), 7,03 (d, 1H, $J=1,8 \text{ Hz}$, 6- H_{Ar}), 3,78 (s, 3H MeO-), 3,50 (s, 3H, MeO-) 2,50 (bs, 1H, -OH)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 51,91, 56,15, 104,75, 110,66, 119,43, 139,53, 145,45, 148,02, 166,43

6.3.4. Metil 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (70)^[99]

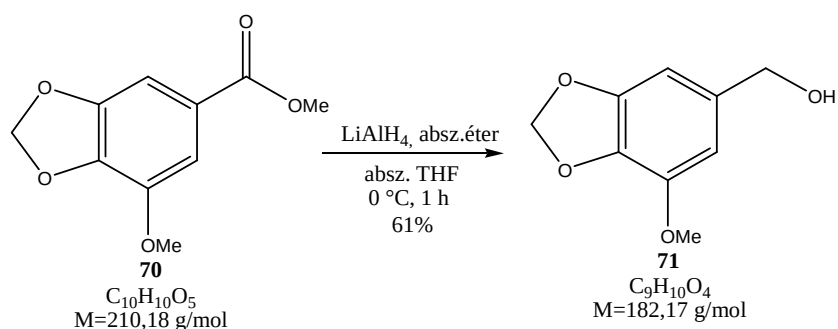


Egy 1 l-es kétnyakú gömblombikba bemértem 13,89 g (70,15 mmol) **69**-et, 20,34 g (350,76 mmol) vízmentes kálium-fluoridot és 560 ml DMF-ot. Rövid kevertetés után hozzáadtam 7,4 ml (18,46 g, 105,3 mmol) metilénbromidot, majd $80\text{ }^{\circ}C$ -on 8 órán keresztül kevertettem. Szobahőmérsékletűre hűtöttem, majd a szervesetlen anyagot kiszűrtem. Az oldószert bepároltam. A visszamaradt szilárd anyagból a terméket forrón, kétszer 200 ml etilacetáttal extraháltam, majd a nem oldódott maradékot kiszűrtem. Az etilacetát vákuumban történt bepárlása után a kapott olvadékból a terméket hexánnal kevertetve csaptam ki. A kivált terméket szűrtem, infralámpa alatt szárítottam. A termék mennyisége: 9,3 g (44 mmol); 63% (ir.: 85% [99]). A termék megjelenése: fehér por. Olvadáspont: $84\text{ }^{\circ}C$ (ir.: $85\text{--}87\text{ }^{\circ}C$ [99]). R_F : 0,27 (hexán-etilacetát 2:1).

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,33 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, 2- H_{Ar}), 7,20 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, 6- H_{Ar}), 6,05 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 3,94 (s, 3H, -OMe), 3,88 (s, 3H, -OMe)

^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz, δ) 52,37, 56,76, 102,49, 104,09, 110,18, 124,61, 139,67, 143,49, 148,87, 166,59

6.3.5. (7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)metanol (71)^[68]

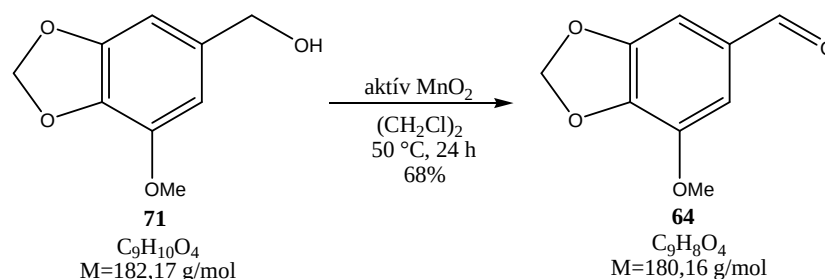


Egy 100 ml-es, hőmérővel és csepegtető tölcserrel felszerelt, argonnal inertizált kétnyakú gömblombikba bemértem 12 g (57,14 mmol) **70**-et, majd feloldottam 35 ml absz. tetrahidrofuránban. A reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem, ekkor argonnal inertizált csepegtető tölcserből hozzácsepegtettem 2,17 g (57,11 mmol) lítium-alumínium-hidrid 20,5 ml absz. éterrel készült szuszpenzióját. Ezután 1 órán keresztül 0°C-on kevertettem a reakcióelegyet, majd metanol-telített ammónium-klorid vizes oldatának elegyével (9:1) jeges hűtés és keverés közben, a megbontó elegyet óvatosan csepegtetve megbontottam a reakciót. Ezt követően a reakcióelegyet leszűrtem, a szűrőn maradt szilárd anyagot forró etilacetáttal mostam, majd ismét szűrtem. A szűrt oldatot ezek után vákuumban bepároltam, ekkor az anyag olvadékát kaptam meg, amelyből a kristályos anyag kapargatás hatására kis idő múlva kikristályosodott. A kristályos terméket a lombikból gondosan kikapargattam, és összegyűjtöttem. A termék mennyisége: 6,34 g (34,80 mmol); 61%. A termék megjelenése: fehér por. Olvadáspont: 54-56°C (ir.: 60-63°C [100]). R_F : 0,31 (hexán-etilacetát 2:1).

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 6,55 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 6,54 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,96 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 4,57 (s, 2H, - CH_2 -OH), 3,90 (s, 3H, -OMe), 1,79 (brs, 1H, -OH)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 56,76, 65,58, 101,54, 101,67, 106,69, 133,20, 135,79, 147,18, 149,15

6.3.6. 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehid (**64**)^[68]



Egy 50 ml-es gömblombikba bemértem 5,3 g (29,12 mmol) **71**-et, majd feloldottam 5 ml 1,2-diklóretánban. 7,50 g (86,20 mmol) aktív mangán-dioxidot adtam hozzá, ez után 50°C-on 24 órán keresztül kevertettem. A reakcióelegyet 30 ml etilacetáttal hígítottam, majd a mangán-oxidokat kiszűrtem, amelyeket további 30 ml forró etilacetáttal egy lombikban felszuszpendáltam, majd újra leszűrtem. Az etilacetátos oldatokat egyesítettem, vákuumban szárazra pároltam. Ily módon a termék olvadéka keletkezett, amelyből

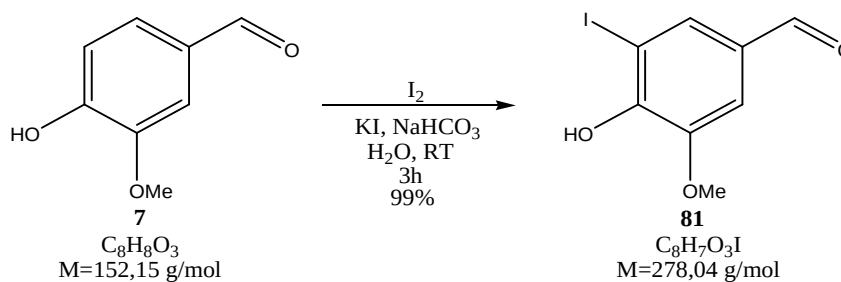
kristályos anyag kiválása volt tapasztalható. A terméket a lombikból gondosan kikapargattam, összegyűjtöttem. A termék mennyisége: 3,56 g (19,78 mmol); 68%. A termék megjelenése: barnásfehér por. Op.: 124°C (ir.:129-130°C [102]; 131-133°C [101]). R_F : 0,52 (hexán-etilacetát 2:1).

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 9,78 (s, 1H, -CHO), 7,14 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 7,05 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,10 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 3,96 (s, 3H, -OMe)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 56,82, 102,82, 103,79, 110,62, 131,98, 141,16, 144,25, 149,59, 190,30

6.4. A metoxi intermedierek előállítása vanillinból (7)

6.4.1. 5-jódvanillin (81)^[90]

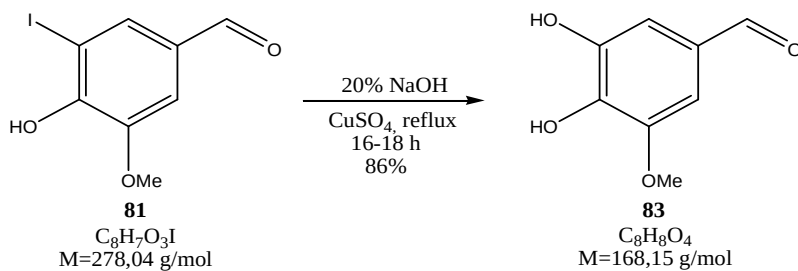


1 l-es Erlenmeyer-lombikba bemértem 900 ml desztillált vizet. Feloldottam benne 22,50 g (267,86 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 45,00 g (325,30 mmol) kálium-jodidot. Hozzáadtam 33,75 g (222,04 mmol) vanillint (7), majd 30 perc alatt 4 részletben 56,70 g jódot. 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem a reakcióelegyet, majd egy éjszakán át állni hagytam. A terméket kiszűrtem, majd 40 ml 10%-os nátrium-tioszulfát oldattal, utána 100 ml desztillált vízzel mostam, infralámpa alatt szárítottam. A termék mennyisége: 61,39 g (220,83 mmol); 99% (ir.: 86% [90]). A termék megjelenése: világosbarna por. Olvadáspont: 166°C (ir.: 175°C [90]). R_F : 0,37 (hexán-etilacetát 2:1).

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 9,78 (s, 1H, -CHO), 7,83 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 7,45 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,73 (brs, 1H, -OH), 3,97 (s, 3H, -OMe)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 56,74, 80,69, 108,95, 131,27, 136,39, 146,71, 151,63, 189,75

6.4.2. 5-hidroxivanillin (83)^[90,100]

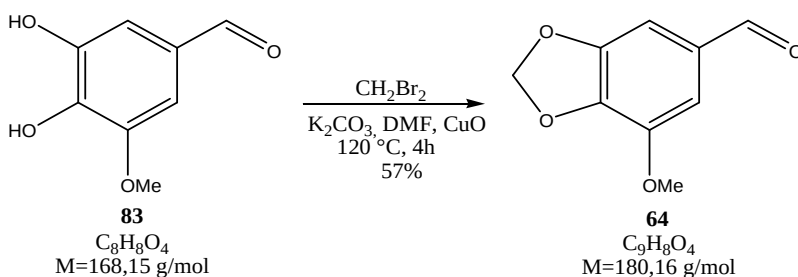


Egy 2 l-es gömblombikba bemértem 66,36 g (238,7 mmol) 5-jódvanillint (**81**), 11,91 g (47,74 mmol) kristályos réz(II)szulfátot ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$)-ot, és 1100 ml 20%-os nátrium-hidroxid oldatot. A reakcióelegyet 16-18 órán át forraltam, majd $10^\circ C$ alá hűtöttem. Hűtés közben, $10^\circ C$ -on cc. sósavval pH=2-ig savanyítottam. A savanyítás közben kivált szilárd anyagot kiszűrtem, majd a sósavas oldatból a terméket 4x720 ml-es etilacetátos extrakcióval nyertem ki. Az egyesített szerves fázisokat $MgSO_4$ -on szárítottam. Bepárlás után szürkésbarna termék vált ki, amelyet további átkristályosítás nélkül használtam fel. A termék mennyisége: 34,62 g (206 mmol); 86% (ir.: 91% [100]). Op.: $112-116^\circ C$, a termék kis részletének toluolos átkristályosítása után $124-126^\circ C$ (ir.: $128-131^\circ C$ [90] $132-133^\circ C$ [101]). R_F : 0,19 (hexán-etilacetát 2:1).

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$, δ) 9,78 (s, 1H, -CHO), 7,27 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 7,16 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,11 (brs, 1H, -OH), 3,96 (s, 3H, -OMe)

^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz, δ) 56,63, 103,12, 109,01, 113,27, 129,21, 138,65, 144,23, 191,35

6.4.3. 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehid (64)^[101,102]



500 ml-es kétnyakú gömblombikba bemértem 20,00 g (119,05 mmol) 5-hidroxivanillint (**81**), 250 ml DMF-et, 35 g (253,26 mmol) kálium-karbonátot és 2,60 g (32,70 mmol)

réz(II)-oxidot. Rövid kevertetés után hozzáadtam 10,2 ml (25,45 g, 146,26 mmol) metilénbromidot. A reakcióelegyet felfűtöttem 120°C-ra, majd 5 órán át ezen a hőmérsékleten kevertettem. Lehűtés után 360 ml vízre öntöttem, majd 4x200 ml-es etilacetátos extrakció következett. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam. Bepárlás után barnás színű nyers termék vált ki (12,07 g; 67 mmol; 57%) (ir.: 84% [101]), melyből a tiszta termék etilacetát-hexán 1:1 elegyével történő átkristályosítása során volt kinyerhető. A termék megjelenési formája: világosbarna szilárd anyag. Op.: 124°C (ir.: 132-133°C [101,102]). R_F: 0,52 (hexán-etilacetát 2:1).

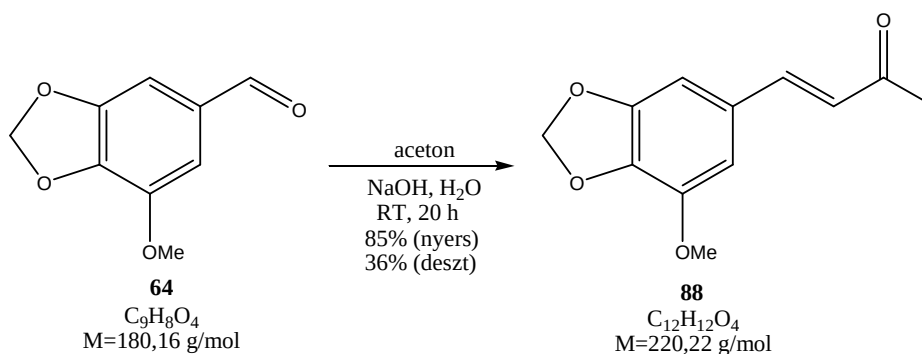
¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 9,78 (s, 1H, -CHO), 7,14 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 7,05 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 6,10 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 3,96 (s, 3H, -OMe)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 56,82, 102,82, 103,79, 110,62, 131,98, 141,16, 144,25, 149,59, 190,30

6.5. A miriszticinaldehid (64) és származékainak továbbalakítása

6.5.1. A megfelelő benzilidénacetonek előállítása

6.5.1.1. 4-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)but-3-en-2-on (88)



Egy 500 ml-es Erlenmeyer-lombikba bemértem 15 g (83,33 mmol) miriszticinaldehidet (**64**), 35 ml desztillált vizet és 24 ml acetont. A reakcióelegyhez ez után hozzáadtam 1,25 g (31,25 mmol) nátrium-hidroxid 5,6 ml deszt. vízzel készült oldatát és 312,5 ml deszt. vizet. Ezt követően a reakcióelegyet 20 órán át szobahőmérsékleten erélyesen kevertettem, majd 2,5 órán át állni hagytam. A terméket leszűrtem, infralámpa alatt szárítottam. A termék sárga színű por, op.: 70-73°C. Mennyisége 15,59 g (70,86 mmol; 85%) volt, amely azonban a tanszéken korábban egyéb aromás szubsztituenseket tartalmazó

benzilidénacetonok előállításánál tapasztaltak alapján valószínűsítettük, hogy dibenzilidénacetont (**89**) tartalmazhatott. Ettől a szennyező mellékterméktől nagyvákuumban végzett desztillációval szabadultunk meg. A vákuumdesztilláció során 24 g nyersterméket mértem be. A vákuumdesztillációt galléros desztilláló feltéttel végeztük, a páraesőben megszilárdult terméket óvatosan, nyílt lánggal kellett leolvasztani. A vákuumdesztilláció 0,15-0,2 Hgmm nyomáson történt, a termék forrtpontja ezen a nyomáson 148-153°C volt. A desztilláló lombikban nagy mennyiségű kátrány maradt vissza, amely a feltételezett dibenzilidénacetonon kívül az elbomlott mono származékot is magában foglalta. A szedőlombikban újra megszilárdult termék világossárga kristályos anyagként volt megkapható. A tisztán kinyert mennyiség: 8,64 g (36%) volt. A termék olvadáspontja: 74-75°C.

R_F (benzilidénaceton): 0,49 (hexán-etilacetát 2:1).

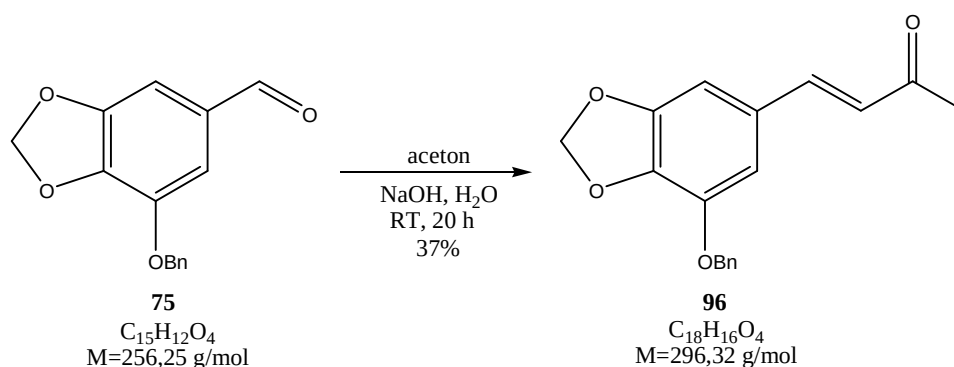
R_F (dibenzilidénaceton): 0,29 (hexán-etilacetát 2:1).

IR: (KBr) 3024, 2848, 1668, 1511, 1327, 1231, 1141, 1101, 974, 813 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,39 (d, 2H, *J*=16,2 -CH=CH-), 6,57 (d, 2H, *J*=16,2 -CH=CH-), 6,73 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 6,77 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 6,03 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 3,93 (s, 3H, OMe), 2,36 (s, 3H, CH₃-CO-)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 27,74, 56,84, 101,67, 102,24, 109,59, 125,96, 129,40, 137,79, 143,43, 143,95, 149,63, 198,31

6.5.1.2. 4-(7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-il)but-3-en-2-on (**96**)



Egy 100 ml-es Erlenmeyer-lombikba bemértem 5 g (19,53 mmol) 7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehydet (**75**), 12 ml acetont és 8 ml deszt. vizet. Ehhez hozzáadtam 0,30 g (7,50 mmol) nátrium-hidroxid 1,34 ml deszt. vízzel készült oldatát és 73,5 ml deszt. vizet. A reakcióelegyet 20 órán keresztül kevertettem, 2,5 órán át állni hagytam. A

terméket kiszűrtem, infralámpa alatt megszáritottam. A nyers termék tömege 4,86 g volt, amely VRK alapján (hexán-etilacetát 2:1) még dibenzilidénacetonnal (**97**) (R_F : 0,32) valamint kiindulási aldehyddel (R_F : 0,81) szennyezett volt. A szennyezőktől azonban a termék magas hőmérsékleten bekövetkező bomlása miatt molekuláris desztillációval nem lehetett megszabadulni, ezért a termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Eluensként hexán-etilacetát 4:1 elegyét használtam. A terméket ezzel a módszerrel 37%-os hatásfokkal nyertem ki. A termék olvadáspontja: 82-84°C.

R_F (benzilidénaceton): 0,59 (hexán-etilacetát 2:1)

R_F (dibenzilidénaceton): 0,32 (hexán-etilacetát 2:1)

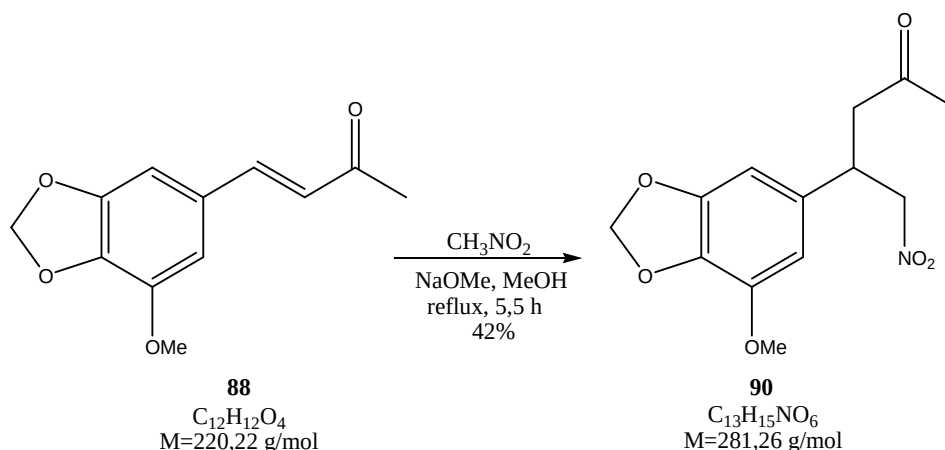
IR: (KBr) 3034, 1668, 1599, 1509, 1465, 1234, 1132, 1094, 975 cm^{-1}

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 7,32-7,45 (m, 6H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$, -CH=CH-), 6,76 (s, 2H, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 6,53 (d, 1H, $J=16,2$ Hz -CH=CH-), 6,03 (s, 2H, $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$), 5,20 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-}$), 2,34 (s, 3H, MeO-)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 27,80, 71,87, 101,77, 102,20, 112,10, 125,97, 127,78, 128,48, 128,87, 129,39, 136,57, 140,05, 142,89, 143,37, 149,88, 198,31

6.5.2. A megfelelő nitropentanonok előállítása

6.5.2.1. 4-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (**90**)



Egy 100 ml-es kétnyakú gömblombikba bemértem 16,00 g (72,72 mmol) **88**-at, 36,5 ml absz. metanolt és 7,85 ml (8,85 g, 144,94 mmol) nitrometánt. A reakcióelegyet CaCl_2 -os cső alkalmazása mellett forraltam. Közben 0,37 g (16,08 mmol) nátriumból és 29 ml absz. metanolból nátrium-metilát oldatot készítettem, amelyet a forrásban lévő reakcióelegyhez

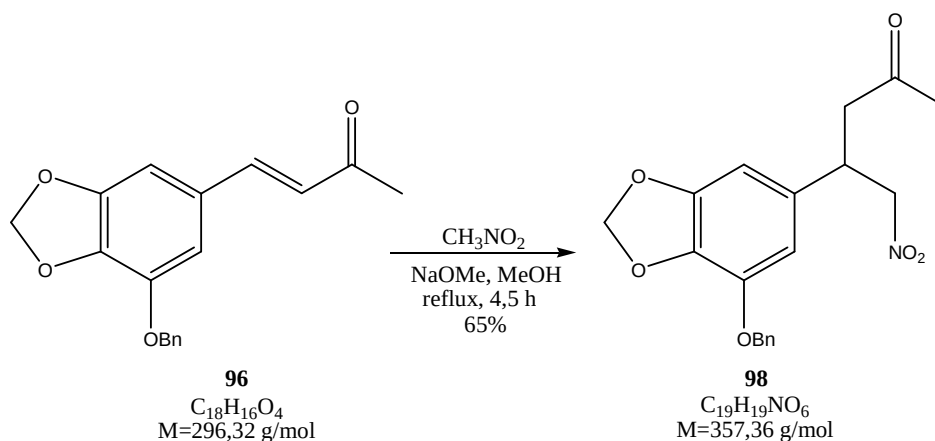
csepegtettem, ekkor az addig sárga színű oldat színe sötétvörösre változott. A reakcióelegyet még 5,5 órán át forraltam, majd az oldószert és a nitrometánt vákuumban ledesztilláltam. A bepárlási maradékhoz erélyes kevertetés közben 40 ml metanolt adtam, majd lehűtöttem, de kristályosodás helyett a termék szennyezőivel együtt kátrány formájában vált ki. A termék kinyerhető volt nagyvákuumban történő vákuumdesztillációval, galléros feltét alkalmazásával, a főpárlat 0,35-0,40 Hgmm-en 180-190 °C-on rendkívül viszkózus olajként desztillált át. A desztilláció során nagyon sok kátrány keletkezett, és maradt vissza a desztilláló lombikban, emellett sajnálatosan nem sikerült elkerülni a kátrány egy részének „átkúszását” és a desztilláló lombikba kerülését. A viszkózus folyadékot metanollal eldörzsölve kristályosítani tudtam a terméket, és így 2,66 g (13%) szürkésfehér színű kristálytömeget kaptam. A reakciót később megismételtük és a reakcióelegyet desztilláció helyett oszlopkromatográfiával dolgoztam fel. Az eluens hexán-etilacetát 2:1 volt. Ezzel a módszerrel a nitropentanon 42%-os termeléssel volt kinyerhető. A desztillációval és az oszlopkromatográfiával kinyert nitropentanonok olvadáspontja és R_f értéke megegyezett. Az oszlopkromatográfiával kinyert termék megjelenése: sárgásbarna szilárd anyag. Mindkét termék olvadáspontja: 67°C. R_F : 0,40 (hexán-etilacetát 2:1).

IR: (KBr) 3012, 1709, 1635, 1550, 1514, 1455, 1353, 1203, 1136, 1106, 1044 cm^{-1}

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 6,38 (s, 2H, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 5,94 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 4,60 (dd, 2H, $J_{\text{gem}}=12,3$ Hz, - CH_2 - NO_2), 3,89 (m, s, 4H, > CH - CH_2 - NO_2 , -OMe), 2,86 (d, 2H, $J=6,9$ Hz - CH - CH_2 -CO), 2,13 (s, 3H, -CO- CH_3)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 30,63, 39,36, 46,48, 57,00, 79,80, 101,24, 101,82, 107,91, 133,43, 135,01, 143,96, 149,58, 205,46

6.5.2.2. 4-(7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (98)

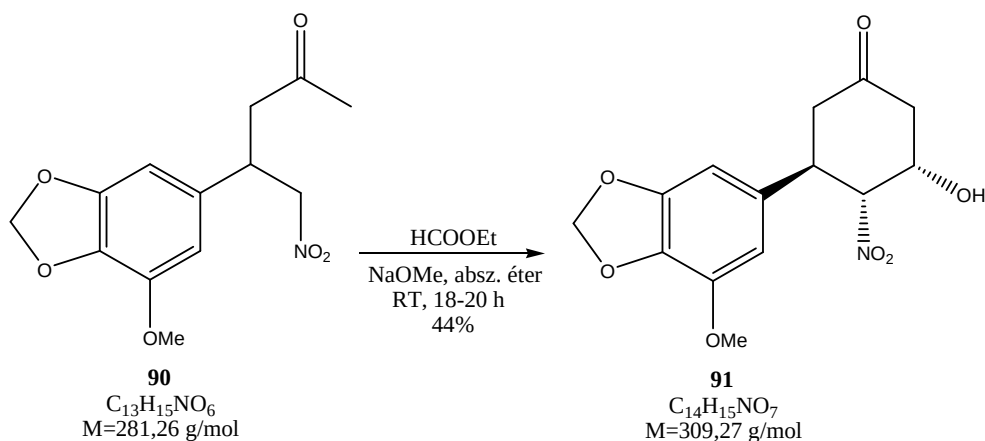


Egy 5 ml-es gömblombikba bemértem 1,43 g (4,82 mmol) **96**-ot, 2,5 ml absz. metanolt és 0,53 ml (0,59 g, 9,70 mmol) nitrometánt. A reakcióelegyet $CaCl_2$ -os cső alkalmazása mellett forraltam. 23 mg (1,00 mmol) nátriumból és 3,30 ml absz. metanolból nátriummetilát oldatot készítettem, és ezt hozzácsepegtettem a forrásban lévő reakcióelegyhez, ekkor az addig sárga színű oldat sötétvörös színűre változott. 4 óra forralás után az oldószert és a nitrometán felesleget bepároltam, és a maradékhoz metanolt adtam. A termék szennyezőivel együtt kátrányos formában vált ki a metanolos oldat hűtésekor, ezért oszlopkromatográfiás tisztításra volt szükség. Eluensként hexán-etilacetát 2:1 elegyet használtam, ekkor 1,13 g terméket nyertem ki (65%). R_F : 0,36 (hexán-etilacetát 2:1)

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,30-7,43 (m, 5H, $C_6H_5-CH_2-O$), 6,40 (s, 2H, 2- H_{Ar}) 6,39 (s, 2H, 6- H_{Ar}), 5,97 (s, 2H, $-O-CH_2-O$), 5,13 (s, 2H, $C_6H_5-CH_2-O$), 4,54 (dd, 2H, $J_{gem}=13,2 \text{ Hz}$, $-CH_2-NO_2$), 3,89 (m, 1H, $>CH-CH_2-NO_2$), 2,80 (d, 2H, $J=6,9 \text{ Hz}$, $-CH-CH_2-CO$), 2,09 (s, 3H, $-CO-CH_3$)

^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz, δ) 30,59, 39,21, 46,36, 71,98, 79,74, 101,74, 101,78, 109,96, 127,88, 128,36, 128,78, 130,60, 133,30, 136,76, 142,81, 149,73, 205,45

6.5.3. 3-hidroxi-5-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrociklohexanon (91)



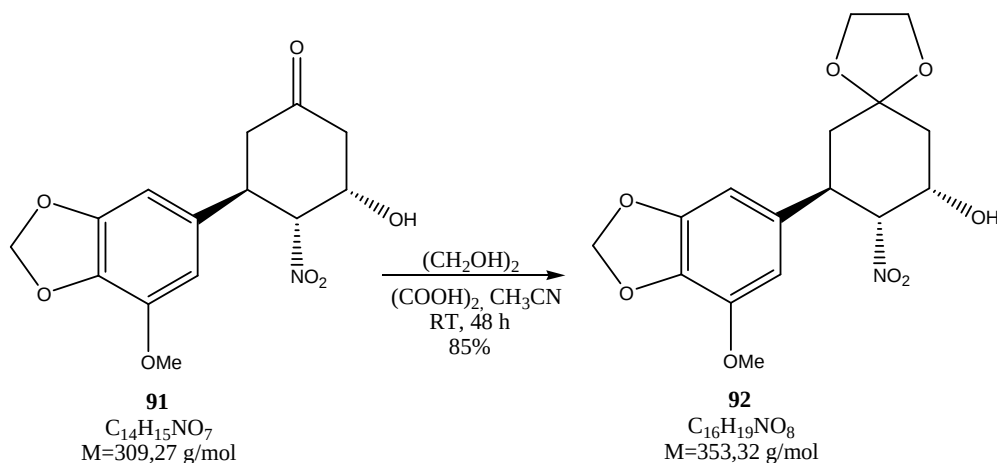
Egy 100 ml-es gömblombikban 1,70g (73,91 mmol) nátriumból absz. metanollal nátrium-metilát oldatot készítettem, majd teljesen szárazra pároltam. Ezt 60 ml absz. éterrel felszuszpendáltam. Hozzáadtam 8,5 ml (7,84 g, 105,91 mmol) izzított kálium-karbonátról frissen desztillált etil-formiátot és 5 g (17,78 mmol) **90**-et. 20 órán keresztül nedvesség kizárása mellett, $CaCl_2$ -os cső alkalmazása mellett szobahőmérsékleten kevertetem a reakcióelegyet. A reakció megbontására 21 ml deszt. vizet csepegtettem óvatosan, jeges hűtés közben a reakcióelegyhez. Ez után a fázisokat gyorsan szétválasztottam, majd a vizes fázist jeges hűtés közben jégecettel pH=4-re savanyítottam. Ekkor sárgás színű kristályok váltak ki, amelyeket szűrtem, deszt. vízzel mostam, infralámpa alatt szárítottam. A nyers termék tömege 4,18 g volt, a tiszta terméket etilacetátos átkristályosítással nyertem ki. A tisztított termék tömege: 2,41 g (7,81 mmol); 44%. Olvadáspont: 200-202°C. R_F : 0,33 (hexán-etilacetát 1:1).

IR: (KBr) 3505, 2902, 1636, 1546, 1455, 1328, 1132, 1081 cm^{-1}

1H NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , δ) 6,72 (s, 2H, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 6,03 (d, 1H, -OH), 5,94 (s, 2H -O-CH₂-O-), 5,69 (d, 1H, 4-H), 4,68 (s, 1H, 3-H), 3,87 (m, 1H, 5-H), 3,81 (s, 3H, -OMe), 3,00 (dd, 1H, $J=13,8$, 2- H_{β}), 2,68 (t, 1H, $J=13,8$ 6- H_{β}), 2,38 (m, 2H, 2- H_{α} , 6- H_{α})

^{13}C NMR: (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ) 39,50, 46,59, 47,48, 56,51, 69,78, 89,49, 101,29, 101,32, 107,49, 133,84, 135,43, 143,30, 148,59, 206,25

6.5.4. 3-hidroxi-5-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrociklohexanon etilénacetáljának (92) előállítása



Egy 25 ml-es gömblombikban feloldottam 846 mg (9,4 mmol) vízmentes oxálsavat 14,29 ml P_2O_5 -ről desztillált acetonitrilben. Az oldathoz 2,41 ml (2,68g; 43,14 mmol) etilénlikolt és 309 mg (1 mmol) **91**-et adtam hozzá. A lombikra $CaCl_2$ -os csövet helyezve a reakcióelegyet 48 órán keresztül kevertettem. A 48 óra letelte után jeges hűtés és kevertetés közben a reakcióelegyet 50 ml telített $NaHCO_3$ -oldatra öntöttem, ekkor heves pezsgés közben az oxálsav CO_2 keletkezése közben reagált a $NaHCO_3$ -tal. A lúgraöntés után a reakcióelegy kémhatása megfelelően lúgos tartományban maradt (pH~8-9), így nem alakulhatott vissza a ketál ketonná. A meglúgosított oldatban kivált anyag volt jelen, amely a termék nagy részét is tartalmazta. Ezt kiszűrtem, majd a szűrőn maradt anyagot ötször 25 ml híg $NaHCO_3$ -oldattal felszuszpendálva mostam át, majd 40 ml forró kloroformba oldottam be. A vizes oldatban maradt terméket 2x20 ml kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat Na_2SO_4 -tal szárítottam, majd a szárítószer kiszűrése után vákuumban szárazra pároltam. Fehér szilárd anyag vált ki, amit a lombikból gondosan kikaparva infralámpa alatt szárítottam. A terméket etilacetátból kristályosítottam át.

A kinyert termék tömege 300 mg (0,85 mmol); 85%. Op.: 225-228°C

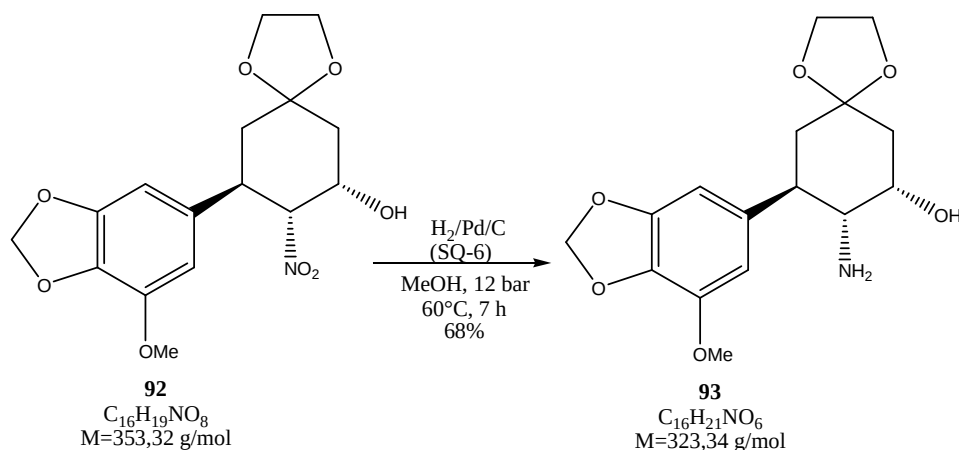
R_F : 0,81 (kloroform-aceton 3:1)

IR: (KBr) 3506, 2902, 1636, 1455, 1329, 1131, 1081 cm^{-1}

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$, δ) 6,43 (s, 2H, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 5,93 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 4,62 (komplex m, 2H, 4- H_β , 3- H_β), 3,99-4,09 (komplex m, 5H, -O- CH_2 - CH_2 -O-, -OH), 3,89 (s, 3H, -OMe), 3,79 (m, 1H, 5- H_α), 1,98-2,23 (komplex m, 3H, 2- H_α , 2- H_β , 6- H_α), 1,80 (t, 1H, 6- H_β)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 31,45 38,36, 38,73, 41,78, 56,95, 64,71, 65,37, 69,84, 91,39, 101,27, 101,73, 107,83, 131,05 134,26, 143,86, 149,38

6.5.4. 4-amino-5-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-ciklohexan-3-ol-on etilénacetáljának (93) előállítása



Ezt a reakciót Dr. Hegedűs László tanár úr autoklávban végezte el hidrogénező laboratóriumában. Az alkalmazott reakciókörülmények a következők voltak: A bemért nitrohidroxiketál (**92**) mennyisége 0,58 g (1,65 mmol) 40 ml metanolba oldva. A katalizátor a kiindulási anyagra 30%-ban vett SQ-6 márkájú csontszén hordozóra felvitt Pd katalizátor. A reakció 7 óra alatt ment végbe 60°C -on, 12 bar nyomáson. A reakció befejeztével a tanár úr a katalizátort kiszűrte, majd a színtelen oldatot vákuumban szárazra pároltam. Fehér kristályos aminoszagú anyag vált ki. A termék mennyisége 359 mg (1,11 mmol); 68%. Op.: $86\text{--}92^\circ\text{C}$

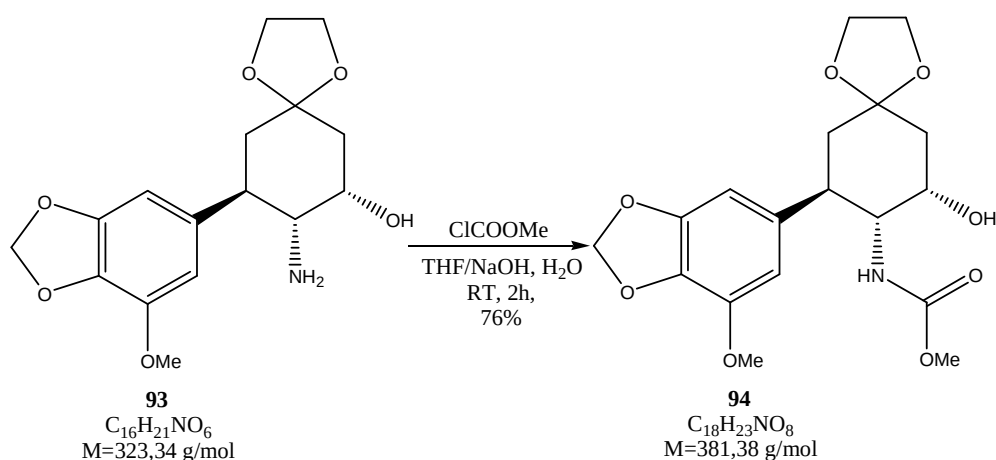
R_F : 0,26 (kloroform-metanol 9:1)

IR: (KBr) 3494, 2891, 1635, 1513, 1452, 1316, 1196, 1134, 1091, 921 cm^{-1}

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 6,48 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 6,45 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 5,94 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 4,21 (s, 1H, -OH), 3,98-4,08 (komplex m, 4H, -O- CH_2 - CH_2 -O-), 3,96 (s, 3H, -OMe), 3,70-3,91 (m, 4H, - NH_2 , 3-H), 2,91 (s, 2H, 4-H, 5-H), 2,13 (d, 1H, 2 H_α) 1,75-2,13 (komplex m, 3H, 2- H_β , 6-H)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 39,12, 41,74, 43,33, 56,90, 57,60, 64,33, 65,11, 69,46, 101,62, 101,65, 108,07, 108,70, 134,47, 136,00, 143,92, 149,49

6.5.5. 3-hidroxi-4-metoxikarbonilamino-5-(3,4-metiléndioxi-5-metoxifenil)-ciklohexanon etilén ketál előállítás (94)



Egy 25 ml-es gömblombikban feloldottam 323 mg (1 mmol) aminohidroxiketált (**93**) 6 ml THF-ben. Hozzáadtam a szükséges 0,16 ml (200 mg; 2,12 mmol) klórhangyasav-metilészter mennyiségének felét, majd 78 mg (1,95 mmol) nátrium-hidroxid 2,4 ml vízzel készült oldatát végül a maradék klórhangyasav-metilésztert. A kétfázisú reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem, majd a reakcióelegyet 10 ml deszt. vízre öntéssel bontottam meg. A terméket 3x10 ml kloroformmal extraháltam, az összegyűjtött szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam. A szárítószer kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltam, ekkor sárgásbarna színű szilárd termék vált ki. A termék tömege: 289 mg (0,76 mmol; 76%). Op: 165-171°C. R_F: 0,73 (kloroform-metanol 9:1).

IR: (KBr) 3477, 3355, 2927, 1723, 1638, 1541, 1516, 1450, 1319, 1129, 1073, 914 cm⁻¹

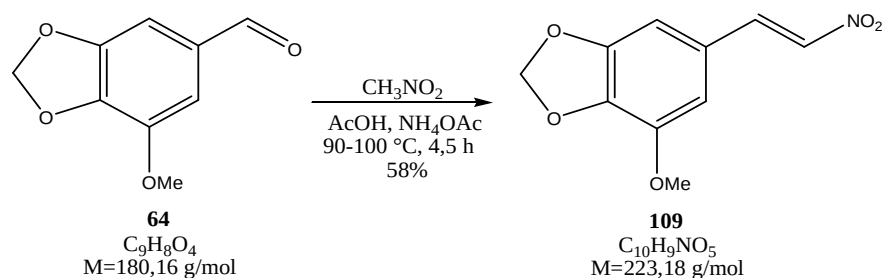
¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 6,42 (s, 2H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 5,93 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 4,97 (brd, 1H, -NH-), 4,10 (m, 1H, 3-H_β), 3,97-4,03 (komplex m, 4H, -O-CH₂-CH₂-O-), 3,95 (s, 3H, -OMe), 3,83-3,94 (m, 1H, 4-H_β), 3,54-3,59 (m, 1H, -OH), 3,52 (s, 3H, -NH-COOMe), 2,92 (m, 1H, 5-H_α), 1,83-2,07 (komplex m, 4H, 2-H_α, 2-H_β, 6-H_α, 6-H_β)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 38,90, 41,85, 43,00, 52,17, 56,41, 56,77, 64,44, 65,12, 69,93, 101,55, 101,99, 107,19, 108,69, 134,19, 136,16, 140,50, 147,90 149,07

6.6. Alternatív módszer a megfelelő nitropentanonok előállítására

6.6.1. A megfelelő ω -nitroszirolok előállítása

6.6.1.1. 4-metoxi-6[(*E*)-2-nitroetenil]-1,3-benzodioxol (109)^[105]



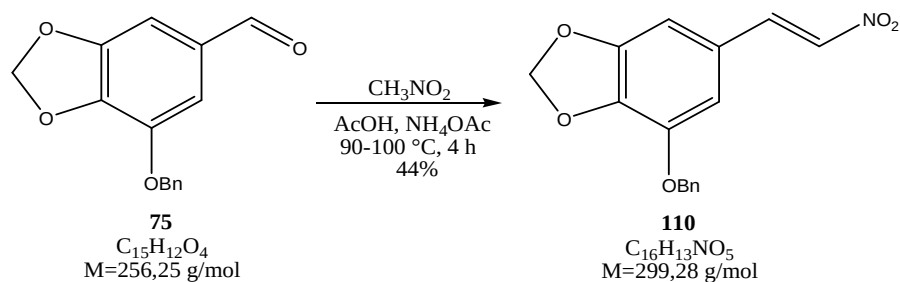
Egy 250 ml-es kétnyakú gömblombikba bemértem 10,00 g (55,56 mmol) miriszticinaldehidet (**64**), 70,6 ml jégecet, 20,8 ml (23,44 g, 38,40 mmol) nitrometánt és 10,40 g (135,06 mmol) ammónium-acetátot. A reakcióelegyet 4,5 órán keresztül kevertetem 90-100 °C-on. A reakció előrehaladtával a termék sárga kristályok formájában kivált az ecetsavas oldatból. A reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtöttem, majd a szobahőmérsékleten kivált szilárd terméket szűrtem. A leszűrt terméket 130 ml deszt. vízzel felszuszpendálva alaposan mostam, majd infralámpa alatt megszáritottam. Mivel a nyers termék olvadáspontja (196-198°C) nem közelítette meg az irodalmi olvadáspontot (>200°C [105] 212-213°C [123]), a terméket forró etanollal mostam, A termék mennyisége etanolos átmosás és szárítás után: 7,20 g (32,29 mmol); 58%. (ir.: 87% [105]) Op.: 202-204 °C. R_F: 0,69 (hexán-etilacetát 2:1).

IR: (KBr) 3445, 3116, 1617, 1599, 1151, 1359, 1331, 1208, 1146, 1097, 1049, 996, 824 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆, δ) 8,02 (d, 1H, *J*=16 Hz, -CH=CH-), 8,09 (d, 1H, *J*=16 Hz, -CH=CH-), 7,20 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 7,16 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 6,07 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 3,84 (s, 3H, -OMe)

¹³C NMR: (DMSO-d₆, 75 MHz, δ) 56,72, 102,57, 103,09, 111,83, 124,92, 136,78, 138,80, 139,96, 143,72, 149,27

6.6.1.2. 4-benziloxi-6[(*E*)-2-nitroetenil]-1,3-benzodioxol (110)



Egy 50ml-es gömblombikba bemértem 3,50 g (13,67 mmol) 7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehidet (**75**), 2,63 g (34,16 mmol) amónium-acetátot, 2,0 ml (2,25 g, 36,93 mmol) nitrometánt és 27,4 ml jégecet. A reakcióelegyet 4 órán keresztül forraltam, majd 200 ml jeges vízre öntöttem. A jeges vízre öntés hatására sárga szilárd anyag vált ki. A nyers terméket szűrtem, infralámpa alatt szárítottam, így 2,54 g (62%) nyers terméket kaptam, amelyet etanolból átkristályosítottam. Az átkristályosított termék tömege 1,80 g (6,02 mmol); 44%. Op.: $126-128^\circ\text{C}$. R_F : 0,80 (hexán-etilacetát 2:1).

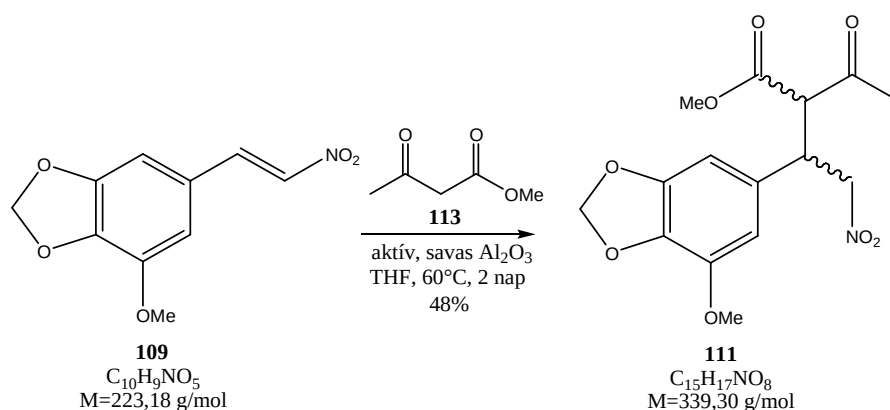
IR: (KBr) $3122, 2904, 1620, 1515, 1459, 1329, 1244, 1140, 1092, 825 \text{ cm}^{-1}$

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 7,84 (d, 1H, $J=16 \text{ Hz}$ $\text{CH}=\text{CH}$), 7,35-7,45 (komplex m, 6H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}=\text{CH-}$), 6,72 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 6,77 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,09 (s, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{-O-}$), 5,22 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-}$)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 72,05, 102,39, 102,60, 113,67, 124,68, 127,78, 128,64, 128,79, 128,95, 136,02, 136,26, 139,31, 143,09, 150,17

6.6.2. Metil-acetoacetát Michael-addíciója a megfelelő ω -nitrosztirolokra

6.6.2.1. Metil 2-acetil-3-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrobutirát (111)



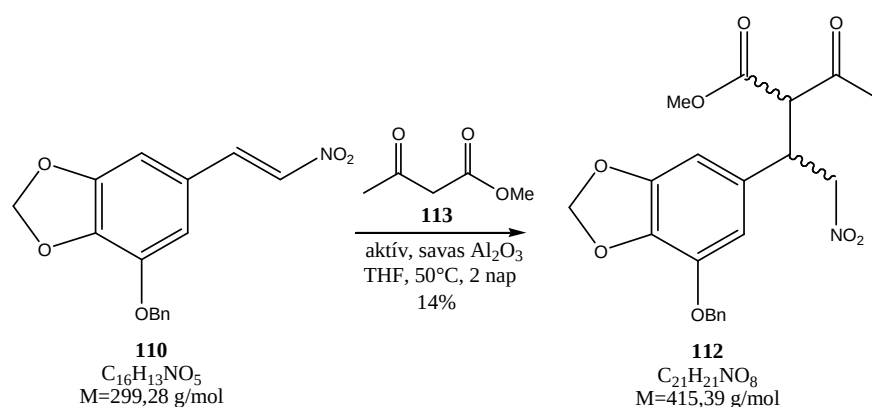
Egy 100 ml-es gömblombikba bemértem 5,00 g (22,42 mmol) **109**-et, 60 ml tetrahidrofuránt, 11,21 g (109,90 mmol) MERCK aktív, savas alumínium-oxidot, és 5 ml (5,38 g, 46,38 mmol) metil-acetoacetátot. A reakcióelegyet 60 °C-on 2 napon keresztül kevertettem. Ezután az alumínium-oxidot kiszűrtem, a reakcióelegyet vákuumban 5 ml-re töményítettem, majd 20 ml metanollal hígítottam és megforraltam, a nem oldódó sárga színű szilárd anyagot kiszűrtem, amely VRK alapján csaknem tisztán ω-nitrosztírol(**111**) volt. A metanolos szűrletet mélyhűtőbe helyezve fehér színű termék vált ki, amelyet kiszűrtem, infralámpa alatt szárítottam. Az így kinyert termék mennyisége: 3,65 g (10,77 mmol); 48%. Op.: 110-112 °C. R_F: 0,31 (hexán-etilacetát 2:1).

IR: (KBr) 2960, 1737, 1637, 1547, 1440, 1364, 1256, 1140, 1109 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 6,36 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 6,37 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 5,95 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 4,71-4,30 (komplex m, 2H, -CH₂-NO₂), 4,08-4,12 (komplex m, 2H, >CH-CH<), 3,88 (s, 3H, -OMe), 3,78, 3,71 (s,s, 3H, -COOMe, diasztereomerek miatt), 2,31, 2,11 (s,s, 3H, -CO-CH₃, diasztereomerek miatt)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 30,53, 30,66, 42,58, 42,88, 53,14, 53,23, 56,93, 56,98, 61,73, 62,06, 101,68, 101,88, 101,93, 108,15, 108,52, 130,72, 130,93, 143,89, 149,47, 149,62, 167,53, 200,31, 201,31

6.6.2.2. Metil 2-acetil-3-(7-benziloxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrobutirát (**112**)



Egy 25 ml-es gömblombikba bemértem 0,72 g (2,51 mmol) **110**-et, 5 ml tetrahidrofuránt, 1,25 g (12,30 mmol) MERCK aktív, savas alumínium-oxidot, és 0,54 ml (0,58 g, 5,02 mmol) metil-acetoacetátot. A reakcióelegyet 50 °C-on 2 napon keresztül kevertettem. Ezután az alumínium-oxidot kiszűrtem, a reakcióelegyet vákuumban 5 ml-re töményítettem, majd 5 ml metanollal hígítottam és megforraltam, a nem oldódó sárga színű

szilárd anyagot kiszűrtem, amely VRK alapján csaknem tisztán ω -nitrosztirol(**112**) volt. A metanolos szűrletet mélyhűtőbe helyezve fehér színű termék vált ki, amelyet kiszűrtem, infralámpa alatt szárítottam. Az így kinyert termék mennyisége: 0,14 g (0,34 mmol); 14%. Op.: 102-105°C. R_F: 0,69 (hexán-etilacetát 2:1).

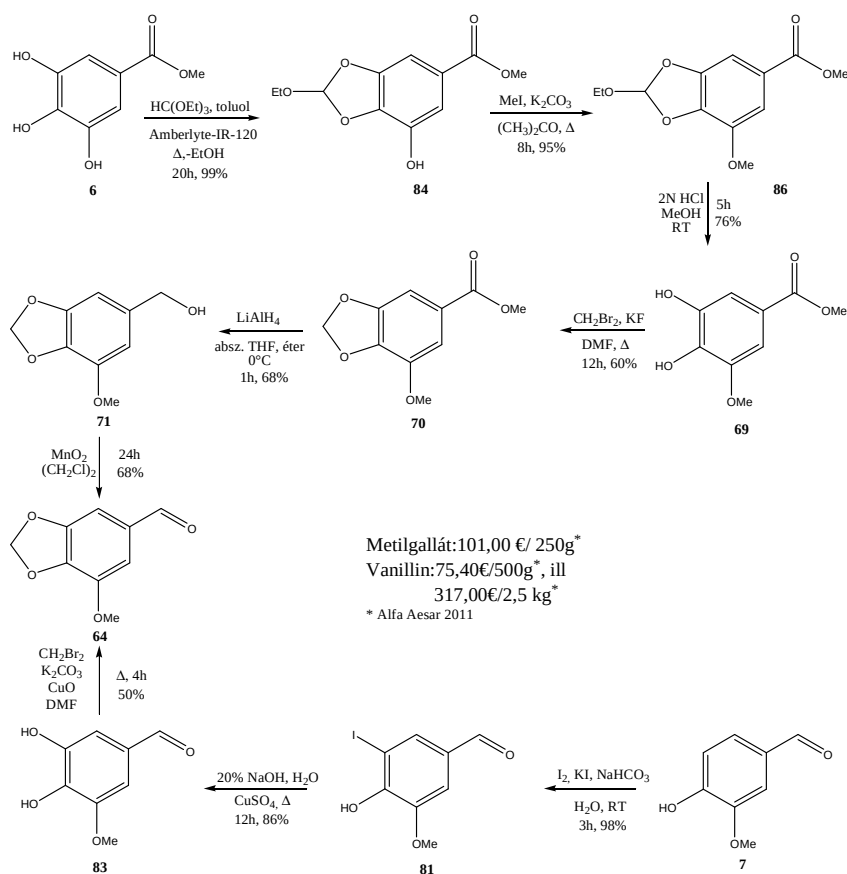
IR: (KBr) 2907, 1739, 1635, 1558, 1447, 1366, 1281, 1098, 737 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,32-7,42 (m, 5H, C₆H₅-CH₂-O-), 6,40 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 6,38 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 5,95 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 5,15 (s, 2H, C₆H₅-CH₂-O-), 4,68-5,00 (komplex m, 2H, -CH₂-NO₂), 4,05 (komplex m, 2H, >CH-CH<), 3,75, 3,55 (s,s, 3H, -COOMe, diasztereomerek miatt), 2,27, 2,00 (s,s, 3H, -CO-CH₃, diasztereomerek miatt)

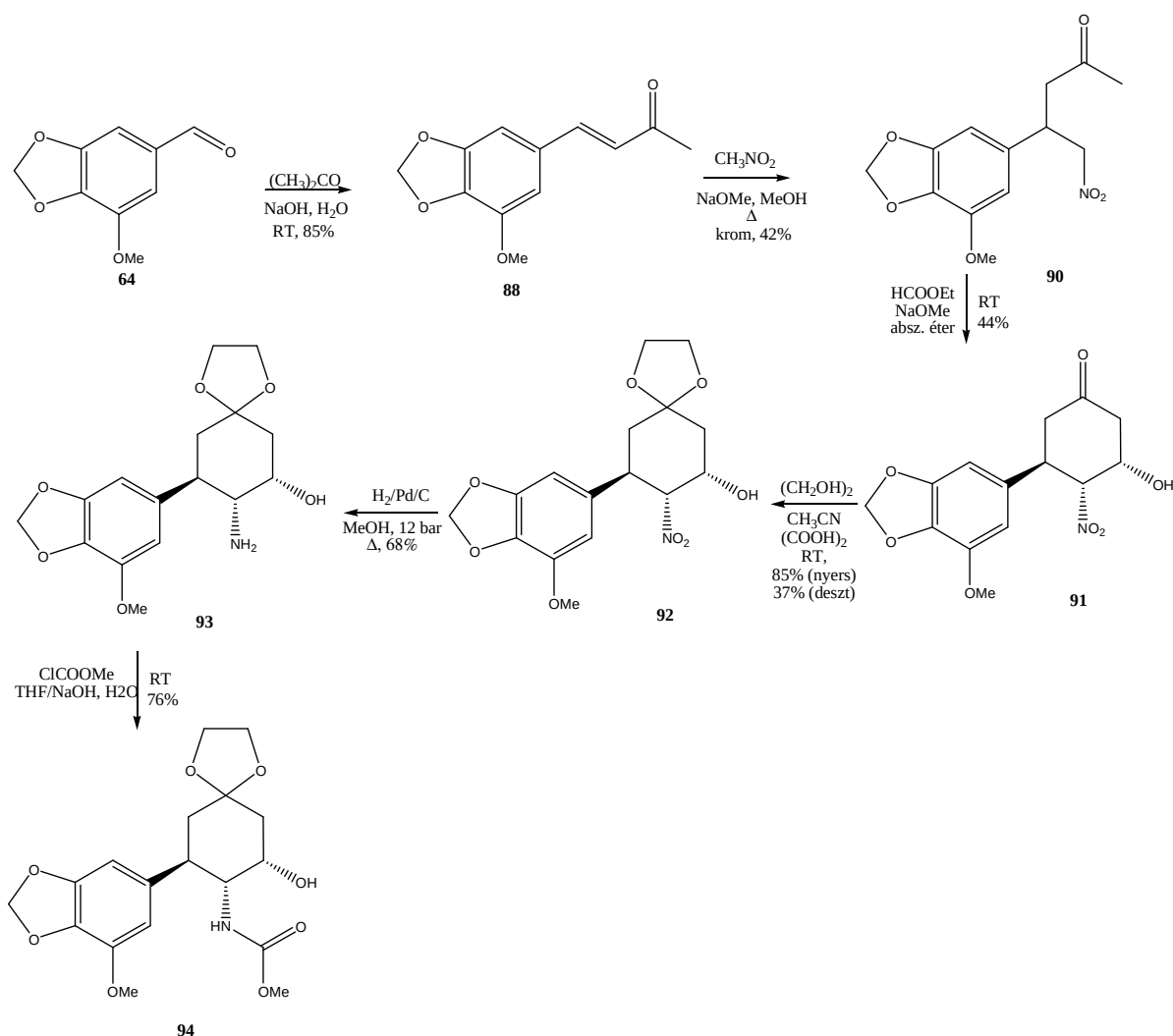
¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 30,55, 42,47, 53,10, 62,03, 71,91, 77,94, 101,85, 102,31, 110,39, 127,89, 128,38, 128,81, 130,87, 136,72, 142,76, 149,69, 167,49, 199,10, 203,34

7. Összefoglalás

Szakdolgozatom készítése során bekapcsolódtam a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszéken folyó, várhatóan citosztaticus alkaloidok és analogonjaik szintézisére irányuló kutatómunkájába. Ennek keretében az Argentínában őshonos hófehér zefírvirágban (*Zephyranthes candida*) legnagyobb mennyiségben előforduló fenantridon alkaloid, a *transz*-dihidro-narciklazin és analogonjai intermediereinek szintézisét kaptam feladatul. Első feladatomban a szintézis kulcsintermedierejének tekinthető miriszticinaldehid (**64**) és 7-benziloxi-analogonjának (**75**) méretnövelhető és gazdaságos szintézise volt. Miriszticinaldehid (**64**) előállítására a vanillinból és a metilgallátból (**6**) kiinduló szintézisutat vizsgáltam. Dolgozatomban az általam reprodukált, illetve több esetben módosított, méretnövelt, illetve javított irodalmi szintéziseket összehasonlítottam gazdaságosság és termelés szempontjából. Ennek során megállapítottam, hogy a miriszticinaldehid (**64**) esetében a metilgallátból (**6**) kiinduló ötlépéses szintézis hosszadalmasabb, és kisebb termeléssel végezhető el, mint a vanillinból (**7**) kiinduló háromlépéses szintézis. Az utóbbi, kedvezőbb voltát erősíti, hogy legújabban a vanillin számottevően olcsóbban szerezhető be, mint a metilgallát. A két szintézisút skémája a következő:

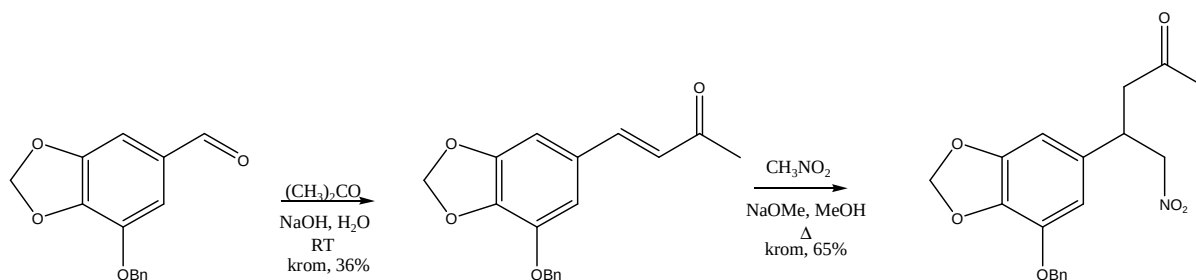


A megfelelő aldehideket (**64**, **75**) előállítva, a korábbi tanszéki 7-dihidro-*transz*-dezo-narciklazin (**4**) szintézis adaptálása alapján folytattam az intermedierek előállítását. Metoxi-származék esetén a szakdolgozatom megírásáig a 3-hidroxi-4-metoxikarbonilamino-5-(3,4-metiléndioxi-5-metoxifenil)-ciklohexanon etilén ketál (**94**) előállításáig jutottam el, egyetlen lépés esetén a termék izolálása csak oszlopkromatográfiával sikerült. A többi termék esetében a termék izolálása a megfelelő tisztaságban sikerült, illetve átkristályosítással történő tisztítása megoldható volt. Valamennyi intermedier az irodalomban eddig le nem írt új termék volt, ezért a megfelelő spektroszkópai azonosításuk is megtörtént. :

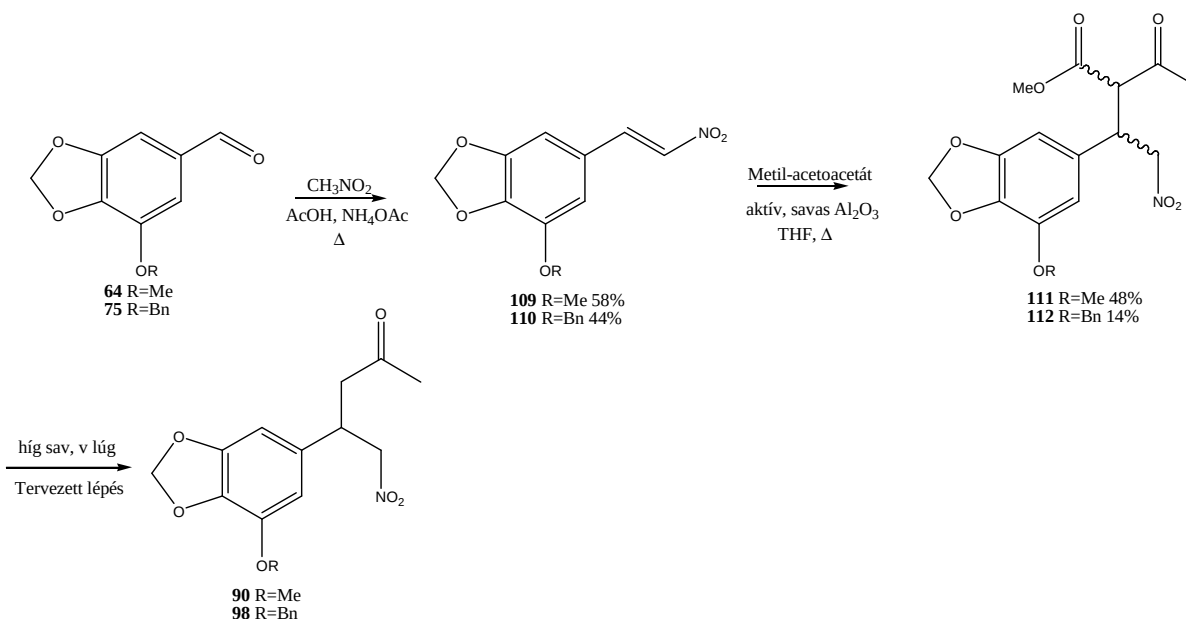


Benziloxi-származék esetén az adaptált szintézisben csak a megfelelő nitropentanonig (**98**) jutottam el. Ennek oka, hogy metoxi-származék esetén – ahogyan azt a kísérleti részben részletesen leírtam – vanillinból lényegesen könnyebben, és rövidebb idő alatt volt előállítható a megfelelő benzaldehid. Az ebből szintetizált kezdeti intermedierek, a megfelelő benzilidénaceton (**96**) és a nitropentanon (**98**) egyelőre kizárólag csak

oszlopkromatográfiásan voltak izolálhatóak. Természetesen a szintetizált intermedierek az irodalomban eddig le nem írt új vegyületek, amelyek megfelelő jellemzése megtörtént:



Az intermedierek nehézkes izolálása arra indított, hogy vizsgáljunk egy alternatív szintézisutat is a megfelelő nitropentanon előállítására. Egyszerűbb aromás származékok esetén az irodalomból ismeretes, hogy a megfelelő aldehidekből előállítható ω -nitrosztirolok (**109**, **110**), acetecetészter Michael-addíciójával a megfelelő 3-karbometoxi-nitropentanonokká (**111**, **112**) alakíthatóak, amelyek remélhetően a klasszikus acetecetészter-szintézis „ketonbontásával” a szükséges szubsztituált nitropentanonokká alakíthatóak. Ezen a szintézisúton, amelyet a megfelelő metoxi-származék esetében is elkezdtem, a megfelelő Michael-adduktokig (**111**, **112**) jutottam el:



Sikeres MSc felvételi vizsgám esetén tervezem a Tanszéken az ismertett szintézisutak folytatását, és részletes kidolgozását, valamint a szintézis befejezését. Mindezt diákköri dolgozat és természetesen MSc diplomamunka keretében szeretném megvalósítani.

7.1. Előadások a szakdolgozat témaköréből:

Kádas István, Varró Gábor, Hegedűs László, Simon András: A hófehér zefírvirág antineoplasztikus hatású alkaloidja és analogonjai intermedierjeinek szintézise galluszsavszármazékokból; XXXIII. Kémiai Előadói Napok (KEN), MKE, Csongrád megyei csoportja, Szeged, 2010. október 25-27. (szóbeli előadás)

Varró Gábor: Potenciálisan antineoplasztikus fenantridon alkaloid analogonok intermedierjeinek szintézise metilgallátból; Tudományos Diákköri Konferencia, BME-Vegyész-és Biomérnöki Kar, 2010. november 17. (szóbeli előadás)

Kádas István, Varró Gábor, Hegedűs László, Simon András: Alternatív reakcióutak kidolgozása várhatóan rákellenes fenantridon alkaloid analogonok intermedierjeinek szintézisére; XXXIV. Kémiai Előadói Napok (KEN), MKE, Csongrád megyei csoportja, Szeged, 2011. november 2-4. (szóbeli előadás)

8. Szakdolgozatomhoz felhasznált irodalmak jegyzéke

- [1]Martin, S.F.: In „The Alkaloids”; Brossi, A.R., Ed.; Academic Press: New York **1987**
Vol 40, pp251-376.
- [2]Hoshino, O.: In „The Alkaloids”; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York. **1998**
P323.
- [3]Cordell G. A.: Introduction to alkaloids; Ed. J. Wiley & Sons: **1981** New York
- [4]Rinner, U.; Hudlicky T., *Synlett* **2005**, 365-387.
- [5]Chapleur, Y.; Chrétien, F.; Ahmed, S.I.; Khaldi, M. *Current Organic Synthesis*, **2006**, 3,
341-378.
- [6]Szántó, G.; Hegedűs, L.; Mattyasovszky, L.; Simon, A.; Simon, Á.; Kádas, I.
Tetrahedron Lett.; **2009**, 50, 2857.
- [7]Szántó, G.; Hegedűs, L.; Mattyasovszky, L.; Simon, A.; Simon, Á.; Bitter, I.; Tóth, G.;
Tőke, L.; Kádas, I. *Tetrahedron*; **2009**, 65, 8412.
- [8]Shin, I.-J.; Choi E.-S.; Cho, C.-G.: *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2007**, 46, 2303-05.
- [9]Mondon, A.; Krohn, K.; *Chem. Ber.*; **1975**, 108, 445.
- [10]McNulty, J.; Throat, A.; Vurgun, N.; Nair, J.J.; Makaji, E.; Crankshaw, D.J.;
Holloway, A.C.; Pandey S.: *J. Nat. Prod*; **2011**, 74, 106-108.
- [11]Pettit, G.R.; Cragg, G.M.; Singh, J.A.; Duke, D.L.; Doubek, J.; *Nat. Prod.*; **1990**, 53,
176.
- [12]Szántó, G.; Kádas, I.; Kárpáti, T.; Hegedűs, L.; *React. Kinet. Mech. Catal.*; **2010**, 99,
85.
- [13]Kornienko, A.; Evidente, A.; *Chem. Rev.*; **2008**, 108, 1982-2014.
- [14]Ceriotti, G.; *Nature*; **1967**, 213, 595.
- [15]Okamoto. T.; Torii, Y.; Isogai.Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 1860.
- [16]Isogai, Y.; Nomoto, S.; Noma, T.; Okamoto, T; In Plant Growth Substances;
Hirokawa Publishing Co.: Tokyo; **1974**, pp 9-14,
- [17]Mondon, A.; Krohn, K.; *Chem. Ber*; **1976**, 109, 855.
- [18]Baez, A.; Vazquez, D.; *Biochim. Biophys. Acta.*; **1978**, 518, 95.
- [19]Green. R. I.; Greenberg, N. H.; MacDonald, M. M.; Schumacher, A. M.; Abbott, B. J.
*Cancer Chemoter. Rep.***1972**, 3, 1.
- [20]Nakayama, M.; Horie, T.; Tsukayama, M.; Masumura, M.; Hayashi. S. Z.
Naturforsch, C: J. Biosci.; **1978**, 33, 587.

- [21] Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Cragg G. M.; Herald, D. L.; Sagawa, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.***1984** 1693.
- [22] Pettit, G. R.; Pettit G. R., III; Backhaus, R. A.; Boyd, M. R.; Meerow, A. W. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1682.
- [23] NCI Investigational Drugs. Chemical Information, National Institutes of Health, **1988**, 273-275.
- [24] Martin, S. F., Tso, H. H.; *Heterocycles*; **1993**, 35, 85
- [25] Chida, N.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.*; **1993**, 58, 4441,
- [26] Paulsen, H.; Stubbe, M.; *Liebigs. Ann. Chem.***1983**, 535
- [27] Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; *J. Am. Chem. Soc.***1992**, 114, 9694.
- [28] Piozzi, F.; Fuganti, C.; Mondelli, R.; Ceriotti, G.; *Tetrahedron*; **1968**, 24, 1119.
- [29] Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; McKibben, B.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1994**, 116, 5108.
- [30] Keck, G. E.; Wager, T. T.; Rodrigez, J. F. D.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1999**, 121, 5176.
- [31] Keck, G. E.; Wager, T. T.; *J. Org. Chem.*; **1996**, 61, 8366.
- [32] Rigby, J. H.; Mateo, M. E.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1997**, 119, 12655.
- [33] Danishefsky, S.; Lee, J. Y.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, 111, 4829.
- [34] Tian, X.; Hudlicky, T.; Königsberger, K.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1995**, 117, 3643.
- [35] Trost, B. M.; Pulley, S. R.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1995**, 117, 10143.
- [36] Hudlicky, T.; Tian, X.; Königsberger, K.; Maurya, R.; Rouden, J; Fan, B.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1996**, 118, 10752,
- [37] Hudlicky, T.; Königsberger, K; Mclamore, S. D.; Maurya, R.; Szabadalmi leírás PCT Int. Appl. WO 97 16, 453.
- [38] Magnus, P.; Sebhat, I. K.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1998**, 120, 5341.
- [39] Magnus, P.; Sebhat, I. K.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 15509.
- [40] Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Murry, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1995**, 117, 7289.
- [41] Tian, X. Maurya, R.; Königsberger, K.; Hudlicky, T.; *Synlett*; **1995**, 1125.
- [42] Chida, N.; Jitsouka, M.; Yamamoto, Y.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S.; *Heterocycles*, **1996**, 43, 7289.
- [43] Keck, G. E.; Wager, T. T.; McHardy, S. F.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9164.
- [44] Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Murry, J. A.; *J. Org. Chem* **1999**, 64, 4465.
- [45] Akgün, H.; Hudlicky, T.; *Tetrahedron Letters*; **1999**, 40, 3081.
- [46] Pettit, G. R.; Melody, N.; O'Sullivan, M.; Thompson, M. A.; Herald, D. L.; Coates, B.; *J. Chem. Soc. Commun.* **1994**, 2725.
- [47] Chida, N.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S.; *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 4525.

- [48] Banwell, M. G.; Cowden, C. J.; Mackay, M. F.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*; **1994**, 61.
- [49] McNulty, J.; Mo, R.; *Chem. Commun.*; **1998**, 933.
- [50] McNulty, J.; Mao, J.; Gilbe, R.; Mo, R.; Wolf, S.; Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Boyd, M. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2001**, 11, 169.
- [51] Balázs, L.; Nyerges, M.; Kádas, I.; Tőke, L. *Synthesys*; **1995**, 1373.
- [52] Balázs, L.; Kádas, I.; Tőke, L. *J. Het. Chem.*; **1998**, 35, 343.
- [53] Szántó, G.; Bombicz, P.; Grün, A.; Kádas, I. *Chirality*; **2008**, 20, 1120.
- [54] Bruckner Gy.: Szerves Kémia II-1 kötet, 870. old. Tankönyvkiadó Bp. **1977**
- [55] Goble, N. T.; *J. Pharm. Chim.* **1858**, 34, 401-405.
- [56] Thiemann, F.; Haarmann, W.; *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*; **1874**, 7, 608-623.
- [57] Andrews, L.J.; Kaeding, W.W.: *J. Am. Chem. Soc.*; **1951**, 73, 1007.
- [58] Schmidt, O.T.; Voigt, H.; Puff, W.; Köster, R.: *Liebigs Ann.*; **1957**, 602, 50.
- [59] Jurd, L.: *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4606.
- [60] Bradley, W.; Robinson, R.; Schwarzenbach, G.: *J. Chem. Soc.*; **1987**, 65, 2390.
- [61] Matsumoto, T.; Imai, S.; Yamaguchi, T.; Moshira, M.; Murakami, M.: *Bull. Chem. Soc. Jap.*; **1985**, 58, 346.
- [62] Schneiders, G.E.; Srevenson, R.: *J. Org. Chem.* **1954**, 32, 373.
- [63] Pettit, G. R.; Singer, Sh. B.: *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2390.
- [64] Shimizu, M.; Okita, G.: *J. Pharm. Soc. Japan*; **1951**, 71, 879.
- [65] Goyal, S.; Narula, P. K.; Sharma, P.; Parthasarathy M. R.: *Indian J. Chem.* **1993**, 32B, 435-9.
- [66] Scheline, R. R.; *Acta Chem. Scand.*; **1966**, 20, 1182.
- [67] Keserű G. M.; Nógrádi M.; Kajtár-Peredy M.: *Liebigs Ann. Chem.*; **1984**, 361, 2175.
- [68] Jinno, Sh.; Okita, T.; *Heterocycles* **1999**, 51, 303-14.
- [69] Stein, U.; Greyer, H.; Hentschel, H.: *Forensic Science International* **2001**, 118, 87.
- [70] Shulgin A.; *Nature*; **1966**, 13, 210; 380.
- [71] Semmler, F.W.; *Ber.*; **1891**, 24, 3818.
- [72] Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry VCH Weinheim; **1988**, 235.
- [73] Privett, O.S.; Nadenick, J.D.; Weber, R.R.; Pusch, F.J.; *J. Am. Oil. Chem. Soc.*; **1963**, 40, 28.
- [74] Benevides, P.J.C.; Sartorelli, P.; Kato, M.J.; *Phytochemistry*; **1999**, 52, 339.
- [75] Martins, R. C.; Latorre, L.R.; Sartorelli, P.; Kato, M.J.; *Phytochemistry*; **2000**, 55, 843.
- [76] Barrero, A.F.; Herrador, M.; Mar, A.P.: *Phytochemistry*; **1994**, 37, 1351.

- [77] Barrero, A.F.; Oltra, J.E.; Poyatos, J.A.: *Phytochemistry*; **1996**, 42, 1427-34.
- [78] Chumbalov, J.F.; Bikbulatova, H.J.: *Him. Prir. Soedi.*; **1968**, 4, 67.
- [79] Chumbalov, J.F.; Bikbulatova, H.J.: *Him. Prir. Soedi.*; **1971**, 7, 120.
- [80] Semmler, F.W.: *Ber.*; **1890**, 23, 1803.
- [81] Eijkmann, E.: *Ber.*; **1889**, 22, 2743.
- [82] Thoms, H.: *Ber.*; **1903**, 24, 3446.
- [83] Power, F.B.; Salway, A.H.: *J. Chem. Soc.*; **1907**, 91, 2037.
- [84] Salway, A.H.: *J. Chem. Soc.*; **1909**, 95, 1204.
- [85] Spätli, E.; Gangl, J.: *Monatsh. Chem.*; **1923**, 44, 103.
- [86] Hamlin, K.E.; Weston, A.W.: *J. Am. Chem. Soc.*; **1949**, 71, 2210.
- [87] Moltrasio, G.I.; Giacomello, D.; Vernengo, M.I.: *Org. Prep. Proced. Intern.*; **1972**, 4, 13.
- [88] Shriner, R.L.; McCuthan, P.: *J. Am. Chem. Soc.*; **1929**, 51, 2193.
- [89] Thorn, E.; Purves, T.: *Can. J. Chem.*; **1954**, 32, 373.
- [90] Smith, P.: *J. Chem. Soc.*; **1958**, 3740.
- [91] Banerjee, S.K.; Manolopoulo, M.; Pepper, J.M.: *Can. J. Chem. Soc.*; **1962**, 40, 2175.
- [92] Bradley, W.; Robinson, R.; Schwarzenbach, G.: *J. Chem. Soc.*; **1930**, 793.
- [93] McKittrick, B.A.; Stevenson, R.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*; **1984**, 709.
- [94] Schneiders, G.E.; Srevenson, R.: *J. Org. Chem.*; **1981**, 46, 2969.
- [95] Taniguchi, E.; Imamura, K.; Ishibashi, F.; Matsui, T.; Nishio, A.: *Agr. Biol. Chem.*; **1989**, 53, 631.
- [96] Baganz, H.; Domaschke, L.: *Chem. Ber.*; **1958**, 91, 650-653.
- [97] Merz, A.; Rauschel, M.: *Synthese*; **1993**, 797-802.
- [98] Percec, V.; Bera, T.K.; Glodde, M.; Fu, Q.; Balagurusamy, V.S.K.; Heiney, P.A.; *Chemistry—A European Journal*; **2003**, 9, 921-935.
- [99] Alam, A.; Takaguchi, Y.; Ito, H.; Yoshida, T.; Tsuboi, S.: *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1909-1918.
- [100] Altemöller, M.; Gehring, T.; Cudaj, J.; Podlech, J.; Goesmann, H.; Feldmann, C.; Rothenberger, A.: *Eur. J. Org. Chem.*; **2009**, 2130-40
- [101] Pettit, G.R.; Thornhill, A.; Melody, N.; Knight, J.C. *J. Nat. Prod.*; **2009**, 72, 380-388
- [102] Luo, W.; Li, Y.P.; He, Y.; Huang, S.L.; Tan, J.H.; Ou, T.M.; Li, D.; Gu, L.Q.; Huang, Z.S. *Bioorg. Med. Chem.*; **2011**, 19, 763-770.

- [103] Drake, N.L.; Allen, P. In Organic syntheses coll, Vol. I. New York: Wiley; **1932**, pp77-78.
- [104] Walker, G.N.; *J. Org. Chem*; **1965**, 1416
- [105] Barnes, D.M.; Ji, J.; Fickes, M.G.; Fitzgerald, M.A.; King, S.A.; Morton, H.E.; Plagge, F.A.; Preskill, M.; Wagaw, S.H.; Wittenberger, S.J.; Zhang, J.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2002**, 124, 13097-105.
- [106] Okano, K.; Fujiwara, H.; Noji, T.; Fukuyama, T., Tokuyama, H.; *Angewandte Chemie Int. Ed.*; **2010**, 49, 5925-29.
- [107] Yalalov, D.A.; Tsogoeva, S.B.; Schmatz, S.; *Adv. Synth. Catal.*; **2006**, 348, 826-32.
- [108] Xue, F.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350 (14-15), 340-51.
- [109] Wang, Q.W.; Peng, L.; Fu, J.Y.; Huang, Q.C.; Wang, L.X.; Xua, X.; *ARKIVOC (Gainesville, FL, United States)*; **2010** (2), 340-351.
- [110] Lu, A.; Liu, T.; Wu, R.; Wang, Y.; Zhou, Z.; Wu, G.; Fang, J.; Tang, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5777-81.
- [111] Peng, L.; Xu, X.Y.; Wang, L.L.; Huang, J.; Bai, J.F.; Huang, Q.C.; Wang, L.X.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1849-53.
- [112] Bobovich, Ya.S.; Perekalin, V.V.; Sopova, A.S. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1960**, 134.
- [113] Sopova, A.S.; Perekalin, V.V.; Bobovich, Ya.S.; *Zh. Obsch. Khim.*; **1961**, 31, 1528.
- [114] Sopova, A.S.; Perekalin, V.V.; Yurchenko, O.I.; *Zh. Obsch. Khim.*; **1963**, 33, 2140.
- [115] Sopova, A.S.; Perekalin, V.V.; Lebednova, V.M.; *Zh. Obsch. Khim.*; **1963**, 33, 2143.
- [116] Sopova, A.S.; Perekalin, V.V.; Yurchenko, O.I.; *Zh. Obsch. Khim.*; **1964**, 34, 1188.
- [117] Sopova, A.S.; Yurchenko, O.I.; Perekalin, V.V.; *Zh. Org. Khim. SSSR*; **1965**, 1, 1707.
- [118] Grineva; V.S.; Zodacheva, M.M.; Perekalin, V.V. *Zh. Org. Khim*; **1967**, 3, 779-780.
- [119] Pathak, P. *J. Ind. Chem. Soc.*; **1960**, 37, 693.
- [120] Akhtar, M.S.; Sharma, V.L.; Seth, M.; Bhaduri, A.P.; *Ind. J. Chem.*; **1988**, 27, 448-451.
- [121] Gomez-Sanchez, A.; Stiefel, B.M.; Fernandez-Fernandez, R.; Pascual, C.; Bellanato, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*; **1982**, 441-447.
- [122] Ballini, R.; Maggi, R.; Palmieri, A.; Sartori, G.; *Synthesis* ;**2007**, 3017-20.
- [123] Späth, Gangl; *Monatshefte für Chemie*; **1923**, 44, 110.